

29. 9. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 18 NOV 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 9 月 3 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 4 2 2 7 3  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 3 4 2 2 7 3 ]

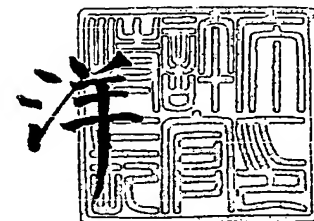
出 願 人  
Applicant(s): エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP03EE0901  
【提出日】 平成15年 9月30日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D213/00  
C07D215/00

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻 3 - 1 5 - 8 - 4 0 2  
【氏名】 中本 和孝

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県牛久市栄町 6 - 7 - 4  
【氏名】 塚田 格

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 2 - 9 - 9  
【氏名】 田中 圭悟

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市東光台 2 - 9 - 1 0  
【氏名】 松倉 正幸

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県牛久市神谷 2 - 4 - 8  
【氏名】 羽田 融

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市天久保 2 - 2 3 - 5 - 2 0 4  
【氏名】 井上 諭

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市谷田部 1 0 7 7 - 1 4 0  
【氏名】 上田 教博

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県牛久市さくら台 2 - 2 6 - 8  
【氏名】 阿部 信也

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 2 - 2 0 - 6  
【氏名】 畑 桂

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市小野川 7 - 2 7  
【氏名】 渡邊 直彰

【特許出願人】  
【識別番号】 000000217  
【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号  
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 004983  
【納付金額】 21,000円

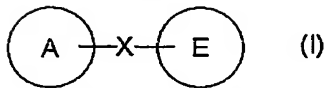
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式

## 【化 1】



〔式中、Aは少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；  
Xは式-NH-C(=Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基を意味する；

Yは酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>Y</sup>（ここでR<sup>Y</sup>はC<sub>1</sub>-6アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Zは酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは0ないし3を意味する；

Eはフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは以下の置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは以下の置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を1または2個有する；

## 〔置換基群 a-1〕

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキリデンC<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルコキシ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、C<sub>2</sub>-6アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>-6アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10アリールチオ基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10アリール-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10アリールC<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル基および式-C(=N-R<sup>a1</sup>)R<sup>a2</sup>で表される基（式中、R<sup>a1</sup>は水酸基またはC<sub>1</sub>-6アルコキシ基を意味する；R<sup>a2</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。）；

## 〔置換基群 a-2〕

C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>2</sub>-6アルケニル基、C<sub>2</sub>-6アルキニル基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10アリール基、5～10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8シクロアルキルC

1-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5-10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5-10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、5-10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-5-10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基および N-5-10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 a-2 に記載の各基は以下の置換基群 b から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、5-10 員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびアミノ基を 1 個有していてもよい N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤。

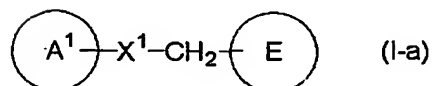
【請求項 2】

X が式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>- で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>- で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH- で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>- で表される基（式中、Y は前記定義と同意義を意味する。）である請求項 1 記載の抗真菌剤。

【請求項 3】

式

【化 2】



〔式中、A<sup>1</sup> は 3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジゾリル基を意味する；

X<sup>1</sup> は式-NH-C(=Y<sup>1</sup>)- で表される基または式-C(=Y<sup>1</sup>)-NH- で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup> は酸素原子、硫黄原子または NR<sup>Y1</sup>（ここで R<sup>Y1</sup> は C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

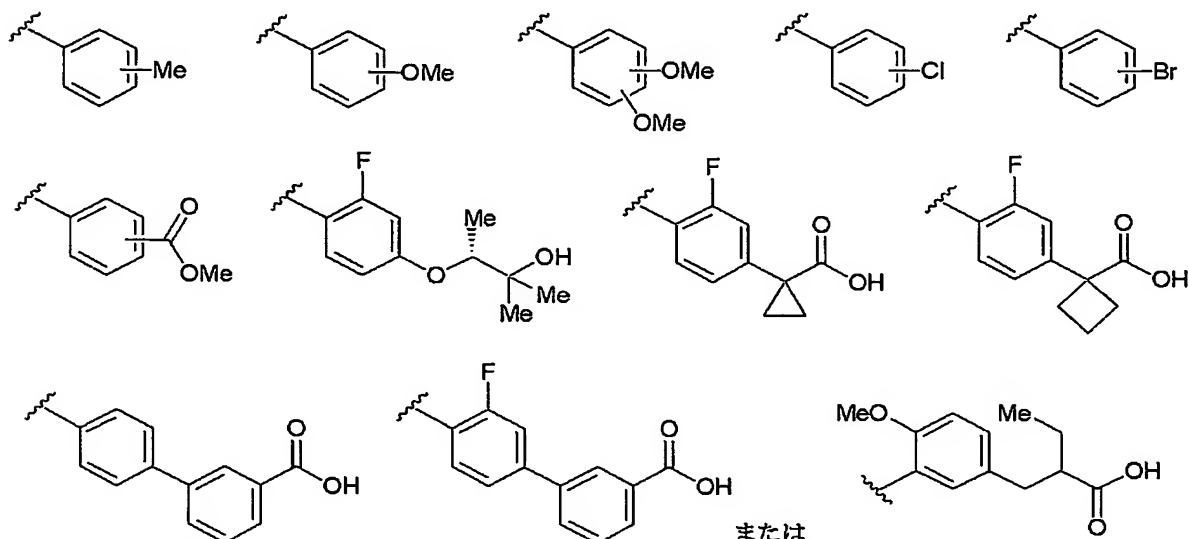


Eはフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、 $A^1$  は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) で表される化合物

(ただし、E が式

【化 3】



で表される基である化合物を除く。) もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 4】

$A^1$  が 3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ペンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基 (ただし、 $A^1$  は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい。) である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 5】

$A^1$  が 3-ピリジル基または 6-キノリル基 (ただし、 $A^1$  は以下の置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい。) である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【置換基群 c-1】

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10 員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、5~10 員ヘテロ環  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、 $C_{2-6}$  アルキニルオキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルコキシ基、5~10 員ヘテロ環  $C_{1-6}$  アルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基、モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ- $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、モノ-5~10 員ヘテロ環  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基および式- $C(=N-OH)R^{a2}$  で表される基 (式中、 $R^{a2}$  は前記定義と同意義を意味する。)；

【置換基群 c-2】

$C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5~10 員ヘテロ環式基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、5~10 員ヘテロ環  $C_{1-6}$

6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびモノ-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；  
ただし、置換基群 c-2 に記載の各基は以下の置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

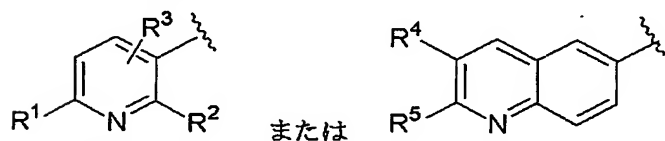
[置換基群 d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびアミノ基を 1 個有していてもよい N-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基

【請求項 6】

A<sup>1</sup> が式

【化 4】

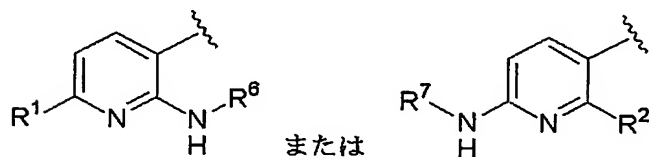


〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ同一または異なって、前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を意味する。〕で表される基である請求項 3~5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 7】

A<sup>1</sup> が式

【化 5】



〔式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記定義と同意義を意味する；R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基または式-CH(R<sup>8</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-R<sup>9</sup> で表される基（式中、R<sup>8</sup> は水素原子、カルボキシル基またはC<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基を意味する；R<sup>9</sup> は水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、前記置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基またはアミノ基を 1 個有していてもよい N-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基を意味する；n<sub>1</sub> は 0 ないし 3 を意味する。〕を意味する。〕で表される基である請求項 3~6 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】

A<sup>1</sup> が 6-キノリル基である請求項 3~6 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】

A<sup>1</sup> が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2, 3-b]

ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基（ただし、A<sup>1</sup> は前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい）である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 10】

A<sup>1</sup> が[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよい 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を 1 個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基である請求項 3 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 11】

X<sup>1</sup> が式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表される基である請求項 3～10 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】

X<sup>1</sup> が式-C(=O)-NH-で表される基である請求項 3～10 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 13】

E がフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、E は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）である請求項 3～12 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 14】

E がフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、E は以下の置換基群 e-1 および e-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。）である請求項 3～12 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔置換基群 e-1〕

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキリデン C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5～10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5～10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基および N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；

〔置換基群 e-2〕

C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5～10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5～10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基および N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 e-2 に記載の各基は以下の置換基群 f から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

## 【置換基群 f】

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_6 - 10$  アリールオキシ基、5～10員ヘテロ環オキシ基、 $C_1 - 6$  アルキルカルボニル基、 $C_1 - 6$  アルコキシカルボニル基、 $C_1 - 6$  アルキルスルホニル基、モノ- $C_6 - 10$  アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基

## 【請求項15】

Eがフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは以下の置換基群 g-1 および g-2 から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【置換基群 g-1】

$C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキル基、フェニル  $C_1 - 6$  アルキル基、フリル  $C_1 - 6$  アルキル基、チエニル  $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルコキシ基、フェニル  $C_1 - 6$  アルコキシ基、フリル  $C_1 - 6$  アルコキシ基およびチエニル  $C_1 - 6$  アルコキシ基；

## 【置換基群 g-2】

$C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキル基、フェニル  $C_1 - 6$  アルキル基、フリル  $C_1 - 6$  アルキル基、チエニル  $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、フェノキシ基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルコキシ基、フェニル  $C_1 - 6$  アルコキシ基、フリル  $C_1 - 6$  アルコキシ基およびチエニル  $C_1 - 6$  アルコキシ基；

ただし、置換基群 g-2 に記載の各基は以下の置換基群 h から選ばれる置換基を1ないし3個有する；

## 【置換基群 h】

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基および  $C_1 - 6$  アルキル基

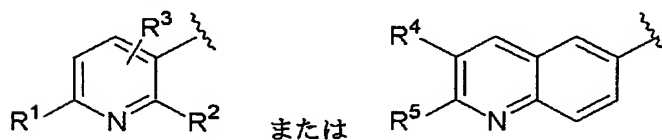
## 【請求項16】

Eが2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは前記置換基群 g-1 および g-2 から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3～12いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項17】

$X^1$  が式  $-C(=O)-NH-$  で表される基であり、かつ  $A^2$  が式

## 【化6】

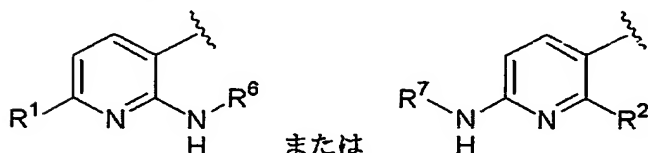


（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつ E が 2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、E は前記置換基群 g-1 または g-2 から選ばれる置換基を1個有する。）である請求項3～5いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項18】

$A^2$  が式

## 【化7】



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基である請求項17記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

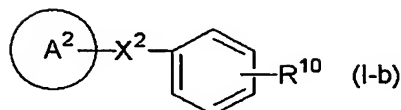
## 【請求項 19】

A<sup>2</sup> が 6-キノリル基である請求項 17 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 20】

式

## 【化 8】



〔式中、A<sup>2</sup> は 6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

X<sup>2</sup> は式-O-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-S-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=O)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基または式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基を意味する；

R<sup>10</sup> は C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ基または C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 21】

X<sup>2</sup> が式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基または式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基である請求項 20 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 【請求項 22】

請求項 3～21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

## 【請求項 23】

請求項 3～21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤。

## 【請求項 24】

請求項 3～21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法。

## 【請求項 25】

抗真菌剤の製造のための請求項 3～21 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

## 【請求項 26】

請求項 1 または 2 項記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法。



【書類名】明細書

【発明の名称】ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

近年、新規メカニズムの1, 3- $\beta$ -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する先行技術として、特許文献1がある。

特許文献1には、細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症・進展・持続に対して効果を示すヘテロ環化合物が記載されている。しかしながら、特許文献1に開示されている化合物群は2-ベンジルピリジンを共通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。さらに、特許文献1に開示されている化合物群はin vitroにおいて活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。

また、ヘテロ環化合物(I)に構造上最も近似する先行技術として、特許文献2がある。特許文献2には、農薬とくに殺虫剤、ダニ駆除剤または線虫撲滅剤としての効果を有するN-(4-ピリジル)カルボキサミド誘導体が記載されているが、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する作用は一切開示されていない。

【特許文献1】国際公開第02/04626号パンフレット

【特許文献2】米国特許第5852042号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供することにある。

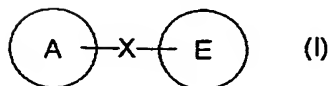
【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式(I)

【0005】

【化1】



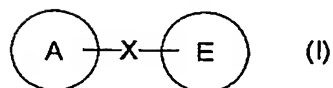
で表される、リンカーXを介してヘテロ環式基Aおよびヘテロ環式基またはフェニル基Eが結合していることを化学構造上の特徴とする新規なヘテロ環含有化合物を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

〔1〕式

【0006】

【化2】



〔式中、Aは少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基を意味する；

Xは式 $\text{—NH—C(=Y)—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=Y)—NH—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—C(=Z)—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—CH}_2\text{—NH—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基、式 $\text{—NH—CH}_2\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基または式 $\text{—Z—CH}_2\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ で表される基を意味する；

Yは酸素原子、硫黄原子または $\text{NR}^Y$ （ここで $\text{R}^Y$ は $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基またはシアノ基を意味する。）を意味する；

Zは酸素原子または硫黄原子を意味する；

nは0ないし3を意味する；

Eはフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、Aは以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、Eは以下の置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1または2個有する；

〔置換基群a-1〕

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニル基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニル基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリール基、5～10員ヘテロ環式基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキリデン $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリール $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基、5～10員ヘテロ環 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニルオキシ基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニルオキシ基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルコキシ基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリールオキシ基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリール $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基、5～10員ヘテロ環 $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニルチオ基、 $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニルチオ基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキルチオ基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリールチオ基、 $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルチオ基、 $\text{C}_6\text{—10}$ アリール $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルチオ基、5～10員ヘテロ環 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルチオ基、モノ- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、モノ- $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニルアミノ基、モノ- $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニルアミノ基、モノ- $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキルアミノ基、モノ- $\text{C}_6\text{—10}$ アリールアミノ基、モノ- $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、モノ- $\text{C}_6\text{—10}$ アリール $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、モノ-5～10員ヘテロ環 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、ジ- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_2\text{—6}$ アルケニル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_2\text{—6}$ アルキニル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_6\text{—10}$ アリール-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_3\text{—8}$ シクロアルキル $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N- $\text{C}_6\text{—10}$ アリール $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、N-5～10員ヘテロ環 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル-N- $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルアミノ基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルカルボニル基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_1\text{—6}$ アルキルスルホニル基および式 $\text{—C(=N—R}^{a1}\text{)R}^{a2}$ で表される基（式中、 $\text{R}^{a1}$ は水酸基または $\text{C}_1\text{—6}$ アルコキシ基を意味する； $\text{R}^{a2}$ は $\text{C}_1\text{—6}$ アルキル基



を意味する。) ;

[置換基群 a-2]

C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルチオ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>-6 アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびN-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；

ただし、置換基群 a-2 に記載の各基は以下の置換基群 b から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

[置換基群 b]

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、5~10員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびアミノ基を 1 個有していてもよいN-C<sub>6</sub>-10 アリールC<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基]

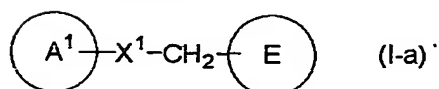
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する抗真菌剤；

〔2〕Xが式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-で表される基(式中、Yは前記定義と同意義を意味する。)である〔1〕記載の抗真菌剤；

〔3〕式

【0007】

【化3】



〔式中、A<sup>1</sup>は3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基またはベンゾチアジゾリル基を意味する；

X<sup>1</sup>は式-NH-C(=Y<sup>1</sup>)-で表される基または式-C(=Y<sup>1</sup>)-NH-で表され

る基を意味する；

$Y^1$  は酸素原子、硫黄原子または  $NR^{Y^1}$  (ここで  $R^{Y^1}$  は  $C_1 - 6$  アルコキシ基またはシアノ基を意味する。) を意味する；

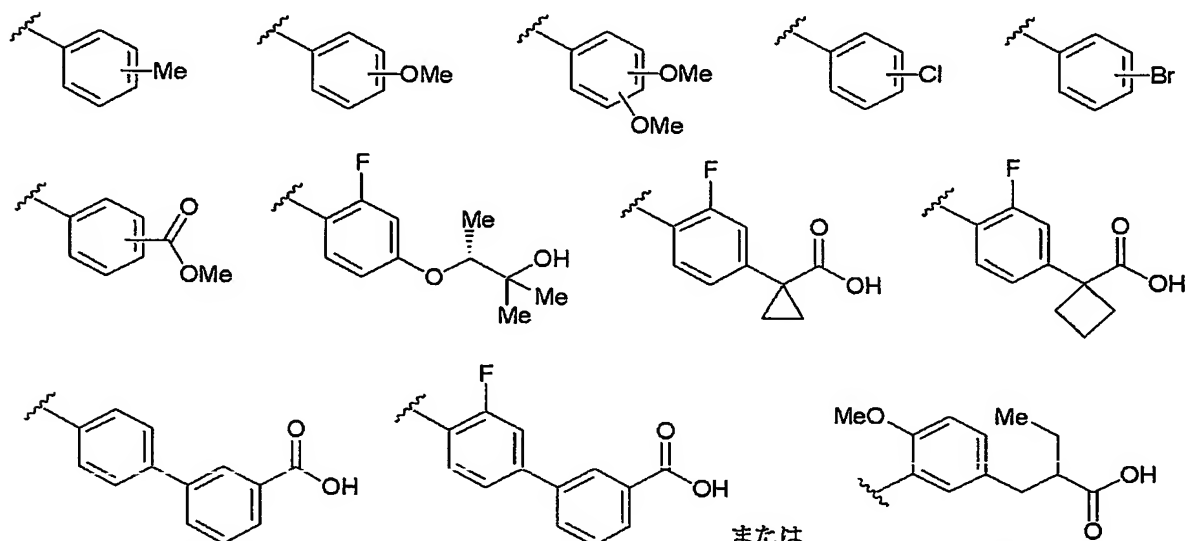
E はフリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基またはフェニル基を意味する；

ただし、 $A^1$  は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。] で表される化合物

(ただし、E が式

【0008】

【化4】



で表される基である化合物を除く。) もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔4〕  $A^1$  が 3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基またはフロピリジル基 (ただし、 $A^1$  は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい。) である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔5〕  $A^1$  が 3-ピリジル基または 6-キノリル基 (ただし、 $A^1$  は以下の置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい。) である〔3〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔置換基群 c-1〕

ハロゲン原子、アミノ基、 $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル基、 $C_6 - 10$  アリール基、5~10員ヘテロ環式基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキル基、5~10員ヘテロ環  $C_1 - 6$  アルキル基、 $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_2 - 6$  アルケニルオキシ基、 $C_2 - 6$  アルキニルオキシ基、 $C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルコキシ基、 $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルコキシ基、5~10員ヘテロ環  $C_1 - 6$  アルコキシ基、モノ- $C_1 - 6$  アルキルアミノ基、モノ- $C_2 - 6$  アルケニルアミノ基、モノ- $C_2 - 6$  アルキニルアミノ基、モノ- $C_3 - 8$  シクロアルキルアミノ基、モノ- $C_6 - 10$  アリールアミノ基、モノ- $C_3 - 8$  シクロアルキル  $C_1 - 6$  アルキルアミノ基、モノ- $C_6 - 10$  アリール  $C_1 - 6$  アルキルアミノ基、モノ-5~10員ヘテロ環  $C_1 - 6$  アルキルアミノ基、 $C_1 - 6$  アルキルカルボニル基および式- $C(=N-OH)R^{a2}$  で表される基 (式中、 $R^{a2}$  は前記定義と同意義を意味する。)；

〔置換基群 c-2〕

$C_1 - 6$  アルキル基、 $C_2 - 6$  アルケニル基、 $C_2 - 6$  アルキニル基、 $C_3 - 8$  シクロア

ルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5~10員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~10員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルケニルアミノ基、モノ-C<sub>2</sub>-6 アルキニルアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびモノ-5~10員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基；  
ただし、置換基群 c-2 に記載の各基は以下の置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有する；

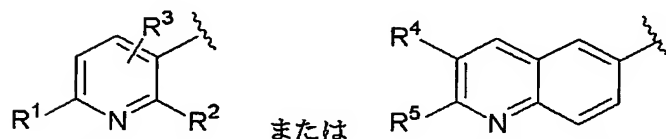
[置換基群 d]

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基およびアミノ基を 1 個有していてもよい N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基

[6] A<sup>1</sup> が式

【0009】

【化5】

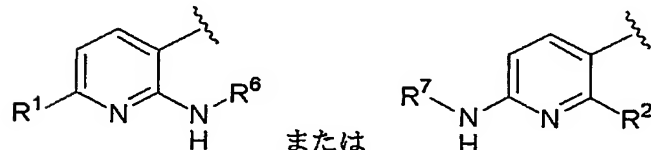


〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> はそれぞれ同一または異なって、前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を意味する。〕で表される基である〔3〕～〔5〕いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

[7] A<sup>1</sup> が式

【0010】

【化6】



〔式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記定義と同意義を意味する；R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基または式-CHR<sup>8</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-R<sup>9</sup> で表される基（式中、R<sup>8</sup> は水素原子、カルボキシル基または C<sub>1</sub>-6 アルコシカルボニル基を意味する；R<sup>9</sup> は水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、トリアゾリル基、テトラヒドロフリル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコシカルボニル基、モノ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、ジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、前記置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル基、アミノ基を 1 個有していてもよいモノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基またはアミノ基を 1 個有していてもよい N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基を意味する；n<sub>1</sub> は 0 ないし 3 を意味する。）を意味する。〕で表される基である〔3〕～〔6〕いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔8〕A<sup>1</sup> が 6-キノリル基である〔3〕～〔6〕いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔9〕A<sup>1</sup> が〔1, 5〕ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ〔2, 3

ーb]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2, 3-  
ーb]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3,  
2-b]ピリジン-6-イル基 (ただし、A<sup>1</sup> は前記置換基群 c-1 および c-2 から選  
ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい) である [3] 記載の化合物もしくはその  
塩またはそれらの水和物;

[10] A<sup>1</sup> が [1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ  
[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-  
b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよい 1H-ピロロ[2, 3-  
b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ[2, 3-  
b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を 1 個有していてもよいチエノ[3, 2-  
b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を 1 個有していてもよいフロ[3, 2-  
b]ピリジン-6-イル基である [3] 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[11] X<sup>1</sup> が式-C(=O)-NH-で表される基または式-NH-C(=O)-で表  
される基である [3] ~ [10] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの  
水和物;

[12] X<sup>1</sup> が式-C(=O)-NH-で表される基である [3] ~ [10] いずれか 1  
記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[13] E がフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基 (ただし、E は前記置  
換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) である [3] ~  
[12] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[14] E がフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基 (ただし、E は以下の  
置換基群 e-1 および e-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) である [3]  
~ [12] いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物;

[置換基群 e-1]

ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニ  
ル基、C<sub>6</sub>-10 アリール基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>3</sub>-8 シ  
クロアルキリデン C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル基、5~1  
0 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基  
、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル  
C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~10 員ヘテロ環  
C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキ  
ルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アル  
キルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基および N-C<sub>6</sub>-  
10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基;

[置換基群 e-2]

C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>2</sub>-6 アルケニル基、C<sub>2</sub>-6 アルキニル基、C<sub>6</sub>-10 アリ  
ール基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキ  
ル基、5~10 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルケ  
ニルオキシ基、C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、C<sub>3</sub>-8 シ  
クロアルキル C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、5~1  
0 員ヘテロ環 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールチオ基、C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-  
6 アルキルチオ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、モノ-C<sub>6</sub>-10 アリール  
C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基、N-C<sub>6</sub>-10 アリール-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基お  
よび N-C<sub>6</sub>-10 アリール C<sub>1</sub>-6 アルキル-N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ基;

ただし、置換基群 e-2 に記載の各基は以下の置換基群 f から選ばれる置換基を 1 ないし  
3 個有する;

[置換基群 f]

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基、C  
1-6 アルコキシ基、C<sub>6</sub>-10 アリールオキシ基、5~10 員ヘテロ環オキシ基、C<sub>1</sub>-  
6 アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホ

ニル基、モノーC<sub>6</sub>-10 アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基

〔15〕Eがフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは以下の置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕～〔12〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔置換基群g-1〕

C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、フェニルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、フリルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、チエニルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基およびチエニルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基；

〔置換基群g-2〕

C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、フェニルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、フリルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、チエニルC<sub>1</sub>-6 アルキル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フェノキシ基、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フェニルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、フリルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基およびチエニルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基；

ただし、置換基群g-2に記載の各基は以下の置換基群hから選ばれる置換基を1ないし3個有する；

〔置換基群h〕

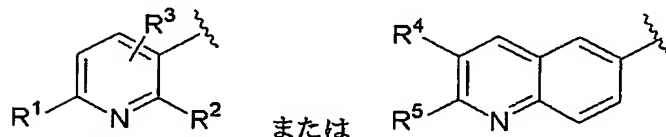
ハロゲン原子、水酸基、シアノ基およびC<sub>1</sub>-6 アルキル基

〔16〕Eが2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは前記置換基群g-1およびg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕～〔12〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔17〕X<sup>1</sup>が式-C(=O)-NH-で表される基であり、かつA<sup>2</sup>が式

【0011】

【化7】

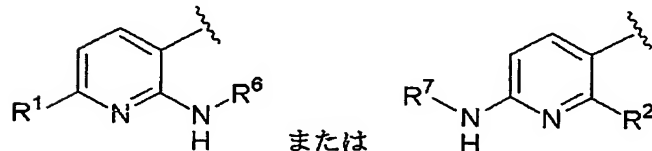


（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基であり、かつEが2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基（ただし、Eは前記置換基群g-1またはg-2から選ばれる置換基を1個有する。）である〔3〕～〔5〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔18〕A<sup>2</sup>が式

【0012】

【化8】



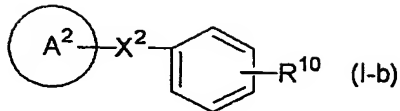
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表される基である〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔19〕A<sup>2</sup>が6-キノリル基である〔17〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔20〕式

【0013】

## 【化9】



〔式中、 $A^2$  は6-キノリル基、4-キナゾリニル基またはアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基を意味する；

$X^2$  は式 $-O-CH_2-$ で表される基、式 $-S-CH_2-$ で表される基、式 $-C(=O)-CH_2-$ で表される基、式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基を意味する；

$R^{10}$  は $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-10}$  アリールオキシ基または $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔21〕 $X^2$  が式 $-NH-CH_2-$ で表される基または式 $-CH_2-NH-$ で表される基である〔20〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

〔22〕〔3〕～〔21〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物；

〔23〕〔3〕～〔21〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗真菌剤；

〔24〕〔3〕～〔21〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法；

〔25〕抗真菌剤の製造のための〔3〕～〔21〕いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用および

〔26〕〔1〕または〔2〕記載の抗真菌剤の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を治療する方法を提供する。

## 【発明の効果】

## 【0014】

本発明に係るヘテロ環化合物（I）もしくはその塩またはそれらの水和物は、優れたGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防・治療剤として極めて有用である。

## 【薬理試験例】

## 【0015】

本発明化合物（I）の有用性を示すため、本発明化合物（I）の抗真菌活性について、1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、2. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、3. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性を測定した。

## 【0016】

## 1. GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性

GPIアンカー蛋白質の細胞壁輸送シグナルとして知られているCWP2カルボキシ末端配列（Van Der Vaat JM et al, J. Bacteriol., 177:3104-3110, 1995）を付加したセファロスポリナーゼを用い、GPIアンカー蛋白質輸送過程を反映したレポータ系を構築した。そして構築したレポータ系を用い、本発明化合物がGPIアンカー蛋白質の輸送過程を阻害する活性を測定した。

## (1). レポータ遺伝子の構築

ENO1プロモーター＋分泌シグナル＋リゾチーム遺伝子を含むプラスミドpESH（Ichikawa K et al, Biosci. Biotech. Biochem., 57(10), 1686-1690, 1993）を鋳型とし、配列番号1及び配列番号2に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、プロモータ配列・分泌シグナル部分を含むDNAをPCRにより増幅して、pUC19のBamHI-NotI siteにサブクローニングした(a)。また、C. freundii染色体DNAを鋳型にし、配列番号3及び配列番号4に

記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、セファロスポリナーゼ遺伝子をPCR増幅し、pUC19のNspV-XbaI siteにサブクローニングした(b)。同様に*S. cerevisiae*染色体DNAを鋳型にし、配列番号5及び配列番号6に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとして、CWP2遺伝子PCR増幅し、pUC19のXbaI-HindIII siteにサブクローニングした(c)。更に、pYES2 (INVITROGEN) を鋳型に、配列番号7及び配列番号8に記載のオリゴヌクレオチドをプライマーとしてしてCYC1ターミネーターをPCR増幅し、pUC19のNotI-KpnI siteサブクローニングした(d)。

(a)を挿入したプラスミドのBamHI-SalI切断部分にpESHのBamHI-SalI断片を挿入し、ENO1プロモーター全長+分泌シグナル部分を作製後、NspV-HindIII切断部分にNspV-XbaIで切り出したセファロスポリナーゼ遺伝子(b)およびXbaI-HindIIIで切り出したCWP2遺伝子(c)を挿入した。次いで、EcoRI-HindIIIで切り出し、インテグレーション用ベクターpRS306 (Sikorski RS et al, Genetics. 122(1):19-27, 1989) に挿入後、HindIII-KpnI切断部分にCYC1ターミネーター(d)を挿入して、pRCW63Tを作製した。

#### 【0017】

##### (2). レポーター遺伝子の*S. cerevisiae*への導入

*S. cerevisiae* G2-10株を、10 mlのYPD培地にて30℃で振とう培養し、対数増殖後期( $2 \sim 5 \times 10^7$  cells/ml)の時点で集菌した。滅菌水で洗浄後、YEASTMAKERTM Yeast Transformation System(Clontech)を用いた酢酸リチウム法 (YEASTMAKERTM Yeast Transformation System UserManualに記載) によって(1)で作製したpRCW63Tを導入した。pRCW63TはApaIでURA3遺伝子を切断したものをを用いた。SD(Ura-)培地で30℃、3日間培養後、増殖したコロニーをYPD培地で培養した。

セファロスポリナーゼ活性の局在を確認したところ、活性は主として細胞壁に局在し、CWP2のC端配列が細胞壁への輸送シグナルとして働いていることが確認された。

#### 【0018】

##### (3). レポーター系によるGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性の測定

pRCW63Tを導入した*S. cerevisiae* (*S. cerevisiae* CW63株)を用いて、化合物のスクリーニングを行った。

YPD液体培地に30℃、48時間静置培養後、YPD液体培地で100倍希釈した菌液 ( $3 \sim 5 \times 10^5$  cells/ml)  $75 \mu\text{l/well}$ を、被検化合物希釈液 $25 \mu\text{l/well}$ が入ったV底96 wellプレートに接種し、30℃で48時間静置培養した。プレートを遠心後、上清 $25 \mu\text{l}$ を96 well平底プレートにサンプリングし、培養上清画分とした。

沈殿した菌を懸濁し、2.4Mソルビトールで調整したザイモリエース (生化学工業) 溶液  $75 \mu\text{l/well}$ を加え、30℃、1時間作用させた。プレートを遠心後、上清 $10 \mu\text{l}$ を96 well平底プレートにサンプリングし、 $15 \mu\text{l}$ のリン酸バッファーを加え、細胞壁画分とした。

プールしたサンプルに200  $\mu\text{M}$  ニトロセフィン溶液を加え、一定時間後にクエン酸バッファーで反応停止後、490 nmの吸光度を測定することにより、培地および細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を測定した。培養上清画分中のセファロスポリナーゼ活性を上昇させる、あるいは細胞壁画分中のセファロスポリナーゼ活性を減少させる化合物を、GPIアンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害する化合物とした。

また、被検化合物存在下での菌の増殖は、肉眼による観察で判定した。

#### 【0019】

##### 2. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

###### (1). 菌液の調整

*C. albicans* E81022株は、サブローデキストロース液体培地 (SDB) に30℃、48時間静置培養した菌液を1.3倍濃度のSDBで10000倍希釈し、 $1 \sim 2 \times 10^4$  cells/mlの菌液に調整した。*A. fumigatus* Tsukuba株は、-80℃凍結保存株を1.3倍濃度のSDBで1000倍希釈し、 $2 \sim 3 \times 10^3$  cells/mlの菌液に調整した。

###### (2). 薬剤希釈プレートの作製

U底96 wellプレートを用い、8検体/プレート (A~H) の検体希釈溶液を作製した。各プレートの3列目に滅菌蒸留水を240  $\mu\text{l}$ 、2および4~12列目に4%ジメチルスルホキシド

溶液を125 $\mu$ l分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、2.5~20 mg/mlの溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの3列目に10 $\mu$ l添加し、プレート上で10段階2倍階段希釈（溶液125 $\mu$ l + 4%ジメチルスルホキシド溶液125 $\mu$ l）した。この検体希釈溶液を25 $\mu$ lづつMIC測定用のV底あるいは平底96 wellプレートに分注し、検体希釈プレートを作製した。

## 【0020】

## (3). 菌液の接種および培養

(1)で調整した菌液を、(2)で作製した被検化合物希釈液25 $\mu$ l/wellが入ったV底あるいは平底96 wellプレートに75 $\mu$ l/well接種し、30~35℃で48時間、好氣的に静置培養した。

## (4). MIC測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

## 【0021】

1および2に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、GPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果、表1ないし表3に示す通り、本発明化合物はGPIアンカー蛋白質輸送過程を阻害し、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

## 【0022】

## 【表1】

実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)	実施例 No.	レポータ系 阻害活性 ( $\mu$ g/ml)
3	0.1	86	0.1	181	0.2
6	0.2	104	0.2	182	1.56
9	0.2	111	0.2	183	0.78
14	0.78	113	0.2	187	0.39
15	0.39	115	0.1	190	1.56
16	0.2	117	0.1	191	1.56
18	1.56	126	0.2	192	0.78
19	0.39	128	1.56	206	0.39
21	0.39	129	0.39	208	0.2
27	0.2	134	0.05	210	0.78
34	0.39	140	0.2	223	0.1
44	0.1	141	0.025	227	0.1
46	0.78	150	0.78	229	0.1
53	0.1	153	0.2	230	3.13
54	0.39	159	3.13	243	1.56
58	3.13	163	0.39	249	0.78
60	0.78	168	0.2	250	0.2
61	0.025	169	3.13	251	0.78
62	0.1	173	0.2	266	0.2
69	0.2	176	0.2		
76	0.1	177	0.2		

## 【0023】



【表 2】

実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )	実施例 No.	抗Candida 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )
3	0.2	76	0.2	177	0.39
6	0.39	86	0.2	181	0.78
9	0.78	104	0.2	182	3.13
14	0.39	111	0.78	187	1.56
15	1.56	113	0.78	190	0.78
16	0.2	115	0.1	191	3.13
18	6.25	117	0.1	192	3.13
19	1.56	126	0.2	206	0.78
21	0.78	129	0.78	208	0.39
27	0.78	134	0.05	210	1.56
34	0.2	140	0.2	223	0.2
44	0.1	141	0.05	227	0.39
46	1.56	150	1.56	229	0.39
53	0.1	153	1.56	230	3.13
54	0.39	159	3.13	243	1.56
58	3.13	163	0.39	249	3.13
60	1.56	168	0.78	250	0.78
61	0.39	169	3.13	251	3.13
62	0.39	173	1.56	266	0.78
69	0.1	176	0.78		

【0024】

【表 3】

実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )	実施例 No.	抗Aspergillus 活性 ( $\mu\text{g/ml}$ )
3	0.2	69	1.56	177	1.56
6	1.56	76	1.56	181	1.56
9	1.56	86	6.25	183	6.25
14	0.78	104	0.78	187	6.25
15	0.78	111	1.56	190	6.25
16	0.2	113	1.56	191	6.25
19	1.56	117	0.39	192	6.25
21	0.78	126	1.56	208	3.13
27	1.56	129	1.56	210	1.56
34	6.25	134	0.78	223	1.56
44	1.56	140	0.78	229	3.13
53	0.78	141	0.78	230	6.25
54	6.25	159	6.25	250	6.25
58	6.25	163	3.13	251	3.13
60	1.56	168	3.13	266	3.13
61	0.78	173	3.13		
62	0.78	176	3.13		

【0025】

## 3. マウスのカンジダ全身感染実験系

## (1). 接種菌液の調整

C. albicans E81022株を、サブローデキストロース寒天培地 (SDA) に30℃、48時間静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 $2 \times 10^7$  cells/mlとなるように滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

## (2). 感染

接種菌液0.2 mlをマウス尾静脈へ接種した ( $4 \times 10^6$  cells/mouse)。

## (3). 治療

菌接種0.5～1時間後から4時間毎に3回、薬剤溶液 (6.5%ジメチルスルホキシドおよび3.

5%Tween80を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁) 0.2 mlを経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤濃度は2.5 mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

#### (4). 効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表4に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

【0026】

【表4】

実施例No.	平均生存日数 (日)
44	11.6
46	12.8
62	13.4
111	10.0
113	12.5
134	10.6
141	12.6
208	10.4
非投与群	2.2~4.0

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

【0028】

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物が包含される。

【0029】

また、本発明に係る化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて生じる化合物(いわゆる代謝物)、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合等の代謝を受けて本発明に係る化合物を生成する化合物(いわゆるプロドラッグ)も本発明の特許請求の範囲に包含される。

【0030】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、炭素数1~6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチル

ルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等である。

#### 【0031】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」とは、二重結合を1~2個含んでもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基等である。

#### 【0032】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」とは、三重結合を1~2個含んでもよい炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

#### 【0033】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

#### 【0034】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等である。

#### 【0035】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメ

チルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-エチル-1-メチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

#### 【0036】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0037】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0038】

本明細書において使用する「C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」の末端にスルホニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0039】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルケニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエテニルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-ブテニルオキシ基等である。

#### 【0040】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルケニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 アルケニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、ペンテニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基、ヘキセニルチオ基、ヘキサンジエニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエテニルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-2-ブテニルチオ基等である。

#### 【0041】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルキニルオキシ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 アルキニル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、ヘキサンジイニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基等である。

#### 【0042】

本明細書において使用する「C<sub>2</sub>-6 アルキニルチオ基」とは、前記定義「C<sub>2</sub>-6 ア

ルキニル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、ヘキシニルチオ基、ヘキサンジイニルチオ基等が挙げられ、好ましくはエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基等である。

#### 【0043】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘブチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等である。

#### 【0044】

本明細書において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘブチルチオ基、シクロオクチルチオ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等である。

#### 【0045】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

#### 【0046】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロペンチルエトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0047】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルエチルチオ基等が挙げられる。

#### 【0048】

本明細書中において使用する「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキリデンC<sub>1</sub>-6 アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6 アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8 シクロアルキリデン基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピリデンメチル基、シクロブチリデンメチル基、シクロペンチリデンメチル基、シクロヘキシリデンメチル基、シクロプロピリデンエチル基、シクロブチリデンエチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロヘキシリデンエチル基等が挙げられる。

#### 【0049】

本明細書において使用する「C<sub>6</sub>-10 アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族の

炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

【0050】

本明細書において使用する「C<sub>6-10</sub> アリールオキシ基」とは、前記定義の「C<sub>6-10</sub> アリール基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、インデニルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基等が挙げられ、好ましくはフェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等である。

【0051】

本明細書において使用する「C<sub>6-10</sub> アリールチオ基」とは、前記定義の「C<sub>6-10</sub> アリール基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基、インデニルチオ基、アズレニルチオ基、ヘプタレニルチオ基等が挙げられ、好ましくはフェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等である。

【0052】

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

【0053】

本明細書中において使用する「フェニル C<sub>1-6</sub> アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基等が挙げられる。

【0054】

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメトキシ基、2-ナフチルメトキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルエトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

【0055】

本明細書中において使用する「フェニル C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルコキシ基」中の任意の水素原子をフェニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニル-1-プロポキシ基等が挙げられる。

【0056】

本明細書中において使用する「C<sub>6-10</sub> アリール C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub> アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基、3-フェニル-1-プロピルチオ基等が挙げられる。

【0057】

本明細書中において使用する「モノ- C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub> アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルプロピルアミノ基、1,2-ジメチルプロピルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミ

ノ基、3-メチルペンチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2, 3-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基等が挙げられ、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等である。

#### 【0058】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{2-6}$  アルケニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{2-6}$  アルケニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、ペンテニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基、ヘキセニルアミノ基、ヘキサンジエニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエテニルアミノ基、1-プロペニルアミノ基、2-プロペニルアミノ基、1-ブテニルアミノ基、2-ブテニルアミノ基、3-ブテニルアミノ基、2-メチル-1-プロペニルアミノ基、3-メチル-2-ブテニルアミノ基等である。

#### 【0059】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{2-6}$  アルキニルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{2-6}$  アルキニル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、ヘキサンジイニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはエチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、1-ブチニルアミノ基、2-ブチニルアミノ基、3-ブチニルアミノ基等である。

#### 【0060】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、シクロオクチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基等である。

#### 【0061】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{6-10}$  アリールアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$  アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基、インデニルアミノ基、アズレニルアミノ基、ヘプタレニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはフェニルアミノ基、1-ナフチルアミノ基、2-ナフチルアミノ基等である。

#### 【0062】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル $C_{1-6}$  アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、シクロヘキシルメチルアミノ基、シクロプロピルエチルアミノ基、シクロブチルエチルアミノ基、シクロペンチルエチルアミノ基、シクロヘキシルエチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0063】

本明細書中において使用する「モノ- $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$  アリール $C_{1-6}$  アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチル



アミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、フェネチルアミノ基、1-ナフチルエチルアミノ基、2-ナフチルエチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0064】

本明細書中において使用する「ジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-イソプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-イソブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0065】

本明細書中において使用する「N-C<sub>2</sub>-6アルケニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルケニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-ペンテニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキセニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジエニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エテニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブテニル-N-メチルアミノ基、N-2-メチル-1-プロペニル-N-メチルアミノ基、N-3-メチル-2-ブテニル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0066】

本明細書中において使用する「N-C<sub>2</sub>-6アルキニル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>2</sub>-6アルキニル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-ペンチニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキシニル-N-メチルアミノ基、N-ヘキサンジイニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-エチニル-N-メチルアミノ基、N-1-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-2-プロピニル-N-メチルアミノ基、N-1-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-2-ブチニル-N-メチルアミノ基、N-3-ブチニル-N-メチルアミノ基等である。

#### 【0067】

本明細書中において使用する「N-C<sub>3</sub>-8シクロアルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3</sub>-8シクロアルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘプチル-N-メチルアミノ基、N-シクロオクチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-シクロプロピル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ基、N-



シクロヘキシル-N-メチルアミノ基等である。

【0068】

本明細書中において使用する「N-C<sub>6-10</sub>アリール-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-インデニル-N-メチルアミノ基、N-アズレニル-N-メチルアミノ基、N-ヘプタレニル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチル-N-メチルアミノ基等である。

【0069】

本明細書中において使用する「N-C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-シクロプロピルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロブチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシルメチル-N-メチルアミノ基、N-シクロプロピルエチル-N-アミノ基、N-シクロブチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロペンチルエチル-N-メチルアミノ基、N-シクロヘキシルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

【0070】

本明細書中において使用する「N-C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル-N-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-ベンジル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルメチル-N-メチルアミノ基、N-フェネチル-N-メチルアミノ基、N-1-ナフチルエチル-N-メチルアミノ基、N-2-ナフチルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

【0071】

本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくはフッ素原子、塩素原子または臭素原子である。

【0072】

本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

【0073】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、フリル基（例えば2-フリル基、3-フリル基等）、チエニル基（例えば2-チエニル基、3-チエニル基等）、ピロリル基（例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等）、ピリジル基（例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）、ピラジニル基、ピリダジニル基（例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等）、ピリミジニル基（例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等）、トリアゾリル基（例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等）、テトラゾリル基（例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等）、チアゾリル基（例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等）、ピラゾリル基（例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等）、オキサゾリル基（例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等）、イソオキサゾリル基（例えば3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基等）、イソチアゾ

リル基（例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等）、キノリル基（例えば5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基等）、イソキノリル基（例えば5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基等）、ナフチリジニル基（例えば[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、[1, 5]ナフチリジン-3-イル基、[1, 8]ナフチリジン-2-イル基、[1, 8]ナフチリジン-3-イル基等）、キノキサリニル基（例えば5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、7-キノキサリニル基、8-キノキサリニル基等）、シンノリニル基（例えば5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基等）、キナゾリニル基（例えば4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基等）、イミダゾピリジル基（例えばイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基等）、ベンゾチアゾリル基（例えばベンゾチアゾール-4-イル基、ベンゾチアゾール-5-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ベンゾチアゾール-7-イル基等）、ベンゾオキサゾリル基（例えばベンゾオキサゾール-4-イル基、ベンゾオキサゾール-5-イル基、ベンゾオキサゾール-6-イル基、ベンゾオキサゾール-7-イル基等）、ベンゾイミダゾリル基（例えばベンゾイミダゾール-4-イル基、ベンゾイミダゾール-5-イル基、ベンゾイミダゾール-6-イル基、ベンゾイミダゾール-7-イル基等）、インドリル基（例えばインドール-4-イル基、インドール-5-イル基、インドール-6-イル基、インドール-7-イル基等）、ピロロピリジル基（例えば1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基等）、チエノピリジル基（例えばチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等）、フロピリジル基（例えばフロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、フロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基等）、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基（例えばベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-イル基等）、ピリドピリミジニル基（例えばピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基等）、ベンゾフリル基（例えばベンゾフラン-4-イル基、ベンゾフラン-5-イル基、ベンゾフラン-6-イル基、ベンゾフラン-7-イル基等）、ベンゾチエニル基（例えばベンゾチオフェン-4-イル基、ベンゾチオフェン-5-イル基、ベンゾチオフェン-6-イル基、ベンゾチオフェン-7-イル基等）、ベンゾ[1, 3]ジオキサール基等が挙げられる。非芳香族の「5～10員ヘテロ環式基」として、具体的には例えば、ピロリジニル基、ペリジニル基、ホモペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

#### 【0074】

本明細書において使用する「少なくとも1つの窒素原子を含む5～10員ヘテロ環式基」は、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有し、かつ少なくとも1つの窒素原子を含有する芳香族または非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えばピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピリドピリミジニル基等が挙げられる。

#### 【0075】

本明細書において使用する「5～10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピロリルメチル基、ピリジルメチル基、トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、チアゾリ

ルメチル基、ピラゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチル基、テトラヒドロフリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、ピロリルエチル基、ピリジルエチル基、トリアゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、ピラゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチル基、テトラヒドロフリルエチル基等が挙げられる。

【0076】

本明細書において使用する「フリルC<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチル基、フリルエチル基等が挙げられる。

【0077】

本明細書において使用する「チエニルC<sub>1</sub>-6アルキル基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。

【0078】

本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環オキシ基」とは、前記定義の「5~10員ヘテロ環式基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基等が挙げられる。

【0079】

本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、ピロリルメトキシ基、ピリジルメトキシ基、トリアゾリルメトキシ基、テトラゾリルメトキシ基、チアゾリルメトキシ基、ピラゾリルメトキシ基、オキサゾリルメトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメトキシ基、テトラヒドロフリルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、ピロリルエトキシ基、ピリジルエトキシ基、トリアゾリルエトキシ基、テトラゾリルエトキシ基、チアゾリルエトキシ基、ピラゾリルエトキシ基、オキサゾリルエトキシ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエトキシ基、テトラヒドロフリルエトキシ基等が挙げられる。

【0080】

本明細書において使用する「フリルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」中の任意の水素原子をフリル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメトキシ基、フリルエトキシ基等が挙げられる。

【0081】

本明細書において使用する「チエニルC<sub>1</sub>-6アルコキシ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルコキシ基」中の任意の水素原子をチエニル基で置換した基を意味し、具体的には例えば、チエニルメトキシ基、チエニルエトキシ基等が挙げられる。

【0082】

本明細書において使用する「5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」とは、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環式基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、ピロリルメチルチオ基、ピリジルメチルチオ基、トリアゾリルメチルチオ基、テトラゾリルメチルチオ基、チアゾリルメチルチオ基、ピラゾリルメチルチオ基、オキサゾリルメチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールメチルチオ基、テトラヒドロフリルメチルチオ基、フリルエチルチオ基、チエニルエチルチオ基、ピロリルエチルチオ基、ピリジルエチルチオ基、トリアゾリルエチルチオ基、テトラゾリルエチルチオ基、チアゾリルエチルチオ基、ピラゾリルエチルチオ基、オキサゾリルエチルチオ基、ベンゾ[1, 3]ジオキソールエチルチオ基、テトラヒドロフリルエチルチオ基等が挙げられる。

## 【0083】

本明細書中において使用する「モノ-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピロリルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、トリアゾリルメチルアミノ基、テトラゾリルメチルアミノ基、チアゾリルメチルアミノ基、ピラゾリルメチルアミノ基、オキサゾリルメチルアミノ基、テトラヒドロフリルメチルアミノ基、フリルエチルアミノ基、チエニルエチルアミノ基、ピロリルエチルアミノ基、ピリジルエチルアミノ基、トリアゾリルエチルアミノ基、テトラゾリルエチルアミノ基、チアゾリルエチルアミノ基、ピラゾリルエチルアミノ基、オキサゾリルエチルアミノ基、テトラヒドロフリルエチルアミノ基、トリアゾリル-1-プロピルアミノ基等が挙げられる。

## 【0084】

本明細書中において使用する「N-5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル-N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の一方の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロ環C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換し、他方の水素原子を、前記定義「C<sub>1</sub>-6アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N-フリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルメチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルメチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルメチル-N-メチルアミノ基、N-フリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チエニルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピロリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピリジルエチル-N-メチルアミノ基、N-トリアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-チアゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-ピラゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-オキサゾリルエチル-N-メチルアミノ基、N-テトラヒドロフリルエチル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

## 【0085】

本明細書中において使用する「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。

## 【0086】

本明細書中において使用する「置換基を有する」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1ないし複数個の置換基を有することを意味する。

## 【0087】

本明細書中において使用する「A」は、少なくとも1個の窒素原子を含む5~10員ヘテロ環式基（ただし、Aは前記置換基群a-1またはa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）を意味する。当該「A」として、好ましくは3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、1H-ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル基、ベンゾチアジアゾリル基またはピリド[2,3-d]ピリミジニル基等の少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5~10員ヘテロ環式基（ただし、上記各基は前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。）である。

## 【0088】

本明細書中において使用する「X」は、式-NH-C(=Y)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Y)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-C(=Z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基、式-NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基または式-Z-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-で表される基（

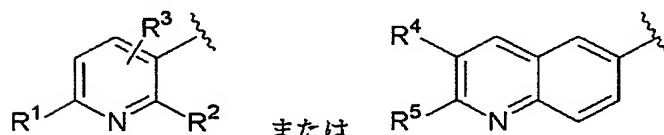
式中、Y、Zおよびnはそれぞれ前記定義と同意義を意味する。)を意味する。当該「X」  
として、好ましくは式-NH-C(=Y)-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-C(=Y)-  
NH-CH<sub>2</sub>-で表される基、式-CH<sub>2</sub>-NH-で表される基または式-NH-CH<sub>2</sub>-  
で表される基(式中、Yは前記定義と同意義を意味する。)である。

## 【0089】

本明細書において使用する「A<sup>1</sup>」は、3-ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、  
ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、  
シンノリニル基、キナゾリニル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ  
オキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、ピロロピリジル基、チエノピリ  
ジル基、フロピリジル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-  
イル基またはベンゾチアジアゾリル基(ただし、上記各基は前記置換基群a-1およびa-  
2から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)を意味する。当該「A<sup>1</sup>」  
として、好ましくは3-ピリジル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、  
イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基また  
はフロピリジル基(ただし、上記各基は前記置換基群a-1およびa-2から選ばれる置  
換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、より好ましくは3-ピリジル基、6-  
キノリル基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[  
1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、1H-ピロロ[2,  
3-b]ピリジン-5-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、チエノ[2,  
3-b]ピリジン-5-イル基、チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはフロ[3,  
2-b]ピリジン-6-イル基(ただし、上記各基は前記置換基群c-1およびc-2  
から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい。)であり、さらに好ましくは式

## 【0090】

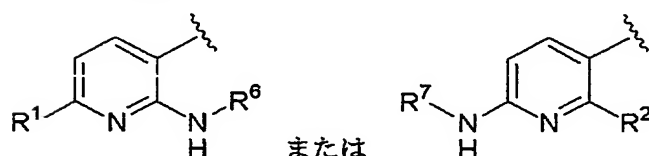
## 【化10】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基、[1, 5]ナフチリジン-2-イル基、6-キノキサリニル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル基、ベンゾチアゾール-6-イル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル基、アミノ基を1個有していてもよい1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-イル基、アミノ基を1個有していてもよいチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基またはアミノ基を1個有していてもよいフロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル基であり、特に好ましくは式

## 【0091】

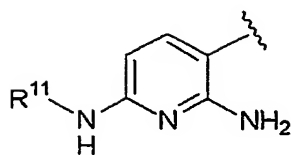
## 【化11】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。)で表される基または6-キノリル基であり、最も好ましくは式

## 【0092】

## 【化 12】



(式中、 $R^{11}$  は水素原子または式  $-CHR^{12}-(CH_2)_{n2}-R^{13}$  で表される基 (式中、 $R^{12}$  は水素原子またはカルボキシル基を意味する； $R^{13}$  はカルボキシル基または前記置換基群 d から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよいフェニル基を意味する； $n2$  は 0 ないし 3 を意味する。) を意味する。) で表される基である。

## 【0093】

本明細書において使用する「式  $-C(=N-R^{a1})R^{a2}$  で表される基」(式中、 $R^{a1}$  および  $R^{a2}$  は前記定義と同意義を意味する。)として、好ましくは式  $-C(=N-OH)R^{a2}$  で表される基 (式中、 $R^{a2}$  は前記定義と同意義を意味する。)である。

## 【0094】

本明細書において使用する「 $X^1$ 」は、式  $-NH-C(=O)-$  で表される基、式  $-C(=O)-NH-$  で表される基、式  $-NH-C(=S)-$  で表される基、式  $-C(=S)-NH-$  で表される基、式  $-NH-C(=NR^{Y1})-$  で表される基または式  $-C(=R^{Y1})-NH-$  で表される基 (式中、 $R^{Y1}$  は前記定義と同意義を意味する。)を意味する。当該「 $X^1$ 」として、好ましくは  $-C(=O)-NH-$  で表される基または式  $-NH-C(=O)-$  で表される基であり、より好ましくは  $-C(=O)-NH-$  で表される基である。

## 【0095】

本明細書において使用する「E」は、フリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基 (ただし、上記各基は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。)を意味する。当該「E」として、好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基 (ただし、上記各基は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。)であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ピロリル基またはフェニル基 (ただし、上記各基は前記置換基群 e-1 および e-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。)であり、さらに好ましくは 2-フリル基、2-チエニル基、3-ピロリル基またはフェニル基 (ただし、上記各基は前記置換基群 g-1 および g-2 から選ばれる置換基を 1 個有する。)である。

## 【0096】

化合物 (I-a) は、前記定義「 $X^1$ 」、前記定義「 $A^1$ 」および前記定義「E」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは  $X^1$  が式  $-C(=O)-NH-$  で表される基または式  $-NH-C(=O)-$  で表される基であり、

- (1)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E がフリル基である化合物、
- (2)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (3)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (4)  $A^1$  が 3-ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (5)  $A^1$  がキノリル基であり、E がフリル基である化合物、
- (6)  $A^1$  がキノリル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (7)  $A^1$  がキノリル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (8)  $A^1$  がキノリル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (9)  $A^1$  がナフチリジニル基であり、E がフリル基である化合物、
- (10)  $A^1$  がナフチリジニル基であり、E がチエニル基である化合物、
- (11)  $A^1$  がナフチリジニル基であり、E がピロリル基である化合物、
- (12)  $A^1$  がナフチリジニル基であり、E がフェニル基である化合物、
- (13)  $A^1$  がキノキサリニル基であり、E がフリル基である化合物、

- (14)  $A^1$  がキノキサリニル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (15)  $A^1$  がキノキサリニル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (16)  $A^1$  がキノキサリニル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (17)  $A^1$  がイミダゾピリジル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (18)  $A^1$  がイミダゾピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (19)  $A^1$  がイミダゾピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (20)  $A^1$  がイミダゾピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (21)  $A^1$  がベンゾチアゾリル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (22)  $A^1$  がベンゾチアゾリル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (23)  $A^1$  がベンゾチアゾリル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (24)  $A^1$  がベンゾチアゾリル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (25)  $A^1$  が1H-ピロロピリジル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (26)  $A^1$  が1H-ピロロピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (27)  $A^1$  が1H-ピロロピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (28)  $A^1$  が1H-ピロロピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (29)  $A^1$  がチエノピリジル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (30)  $A^1$  がチエノピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (31)  $A^1$  がチエノピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (32)  $A^1$  がチエノピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (33)  $A^1$  がフロピリジル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (34)  $A^1$  がフロピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (35)  $A^1$  がフロピリジル基であり、E がピロリル基である化合物または  
 (36)  $A^1$  がフロピリジル基であり、E がフェニル基である化合物 (ただし、 $A^1$  は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は前記置換基群 a-1 および a-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) であり、より好ましくは  $X^1$  が式-C(=O)-NH-で表される基であり、  
 (1)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (2)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (3)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E がピロリル基である化合物、  
 (4)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (5)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E がフリル基である化合物、  
 (6)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E がチエニル基である化合物、  
 (7)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E がピロリル基である化合物または  
 (8)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E がフェニル基である化合物、(ただし、 $A^1$  は前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は前記置換基群 e-1 および e-2 から選ばれる置換基を 1 または 2 個有する。) であり、さらに好ましくは  $X^1$  が式-C(=O)-NH-で表される基であり、  
 (1)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E が2-フリル基である化合物、  
 (2)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E が2-チエニル基である化合物、  
 (3)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E が3-ピロリル基である化合物、  
 (4)  $A^1$  が3-ピリジル基であり、E がフェニル基である化合物、  
 (5)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E が2-フリル基である化合物、  
 (6)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E が2-チエニル基である化合物、  
 (7)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E が3-ピロリル基である化合物または  
 (8)  $A^1$  が6-キノリル基であり、E がフェニル基である化合物 (ただし、 $A^1$  は前記置換基群 c-1 および c-2 から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は前記置換基群 g-1 および g-2 から選ばれる置換基を 1 個有する。) である。

## 【0097】

化合物(I-b)は、前記定義「 $X^2$ 」、前記定義「 $A^2$ 」および前記定義「 $R^{10}$ 」を任意に組み合わせた化合物をそれぞれ挙げることができるが、好ましくは



- (1)  $X^2$  が式  $-O-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (2)  $X^2$  が式  $-S-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (3)  $X^2$  が式  $-C(=O)-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリールオキシ基である化合物、
- (4)  $X^2$  が式  $-C(=O)-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (5)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (6)  $X^2$  が式  $-CH_2-NH-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (7)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$  が  $C_1-6$  アルキル基である化合物、
- (8)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物または
- (9)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  がアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物であり、より好ましくは
- (1)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (2)  $X^2$  が式  $-CH_2-NH-$  で表される基であり、 $A^2$  が 6-キノリル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物、
- (3)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$  が  $C_1-6$  アルキル基である化合物、
- (4)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  が 4-キナゾリニル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物または
- (5)  $X^2$  が式  $-NH-CH_2-$  で表される基であり、 $A^2$  がアミノ基を有していてもよいピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-イル基であり、 $R^{10}$  が  $C_6-10$  アリール  $C_1-6$  アルコキシ基である化合物である。

## 【0098】

本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

## 【0099】

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、



ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；グルコース、ショ糖等の糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

#### 【0100】

本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

## 【0101】

本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1-10000 mg、好ましくは10-2000 mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1 mg-10000 mgであり、好ましくは1 mg-2000 mgである。

## 【0102】

本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば化合物(I)のうち、以下の式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(3b)、式(3c)、式(3d)および式(3e)で示される化合物(以下、それぞれ化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)という。)は、以下の[製造方法1]ないし[製造方法3]等を示す方法により合成することができる。また、本発明に係る、化合物(I)におけるAおよびE上の置換基の変換は、以下の[製造方法4-1]ないし[製造方法4-3]等に行うことができる。

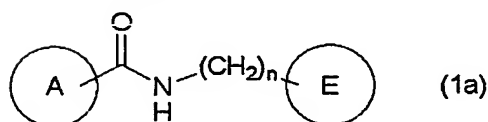
## 【0103】

[一般合成方法]

[製造方法1] 化合物(1a)の代表的製造方法

## 【0104】

## 【化13】



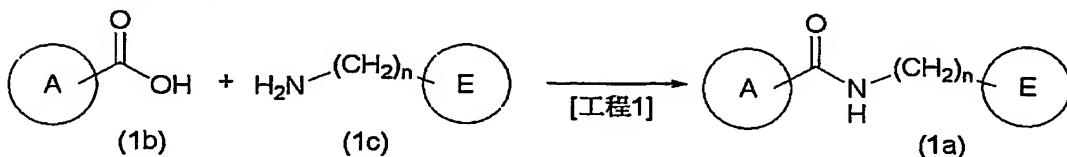
## 【0105】

[式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法1-1] アミド化

## 【0106】

## 【化14】



## 【0107】

化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

[工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)とを溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより、化合物(1a)を得る工程である。使用される溶媒は特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、酢酸エチル等のエステル類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド

類が用いられる。縮合剤としてはBop (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ (トリ (ジメチルアミノ) ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)、WSC (1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩)、DCC (N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI (カルボニルジイミダゾール)、ジエチルホスホリルシアニド等が挙げられる。化合物 (1c) は化合物 (1b) に対して1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物 (1b) に対して1当量から1.5当量用いる。また必要に応じて1当量から過剰量の有機塩基、例えばトリエチルアミン等を加えても良い。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から30時間である。

また、以下の別法 (1)、(2) または (3) に記載の方法で、化合物 (1b) と化合物 (1c) から化合物 (1a) を製造することもできる。

別法 (1) : 化合物 (1b) を酸塩化物とした後、該酸塩化物と化合物 (1c) とを反応させて化合物 (1a) を得ることができる。酸塩化物を得る工程は、無溶媒あるいはジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒存在下、化合物 (1b) に対して1当量から過剰量の酸塩化物合成試薬を反応させることで行われる。反応系中に触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えても良い。酸塩化物合成試薬としては、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、三塩化リン、五塩化リン等が挙げられる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

酸塩化物と化合物 (1c) とを縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、酸塩化物に対して1当量から3当量の塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基または炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基存在下、酸塩化物と化合物 (1c) とを反応させることにより行われる。化合物 (1c) は酸塩化物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から還流温度である。

別法 (2) : 化合物 (1b) を混合酸無水物とした後、該混合酸無水物と化合物 (1c) とを反応させて化合物 (1a) を得ることができる。混合酸無水物を得る工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物 (1b) およびクロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル類を反応させることで行われる。クロロギ酸エステル類および塩基は、化合物 (1b) に対して1当量から2当量用いる。反応時間は10分から5時間である。反応温度は0℃から室温である。

混合酸無水物と化合物 (1c) を縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、混合酸無水物と化合物 (1c) を反応させることにより行われる。化合物 (1c) は混合酸無水物に対して1当量から1.5当量用いる。反応時間は10分から24時間であり、反応温度は0℃から50℃である。

別法 (3) : 化合物 (1b) を活性エステルとした後、該活性エステルと化合物 (1c) とを反応させて化合物 (1a) を得ることができる。活性エステルを得る工程は、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、DCC等の縮合剤存在下、化合物 (1b) および活性エステル合成試薬を反応させることにより行われる。活性エステル合成試薬としては、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられる。活性エステル合成試薬および縮合剤は化合物 (1b) に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から室温である。反応時間は2時間から24時間である。

活性エステルと化合物 (1c) とを縮合させる工程は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、活性エステルと化合物 (1c) を反応させることで行われる。化合物 (1c) は活性エステルに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から50℃であり、反応時間は10分から24時間である。

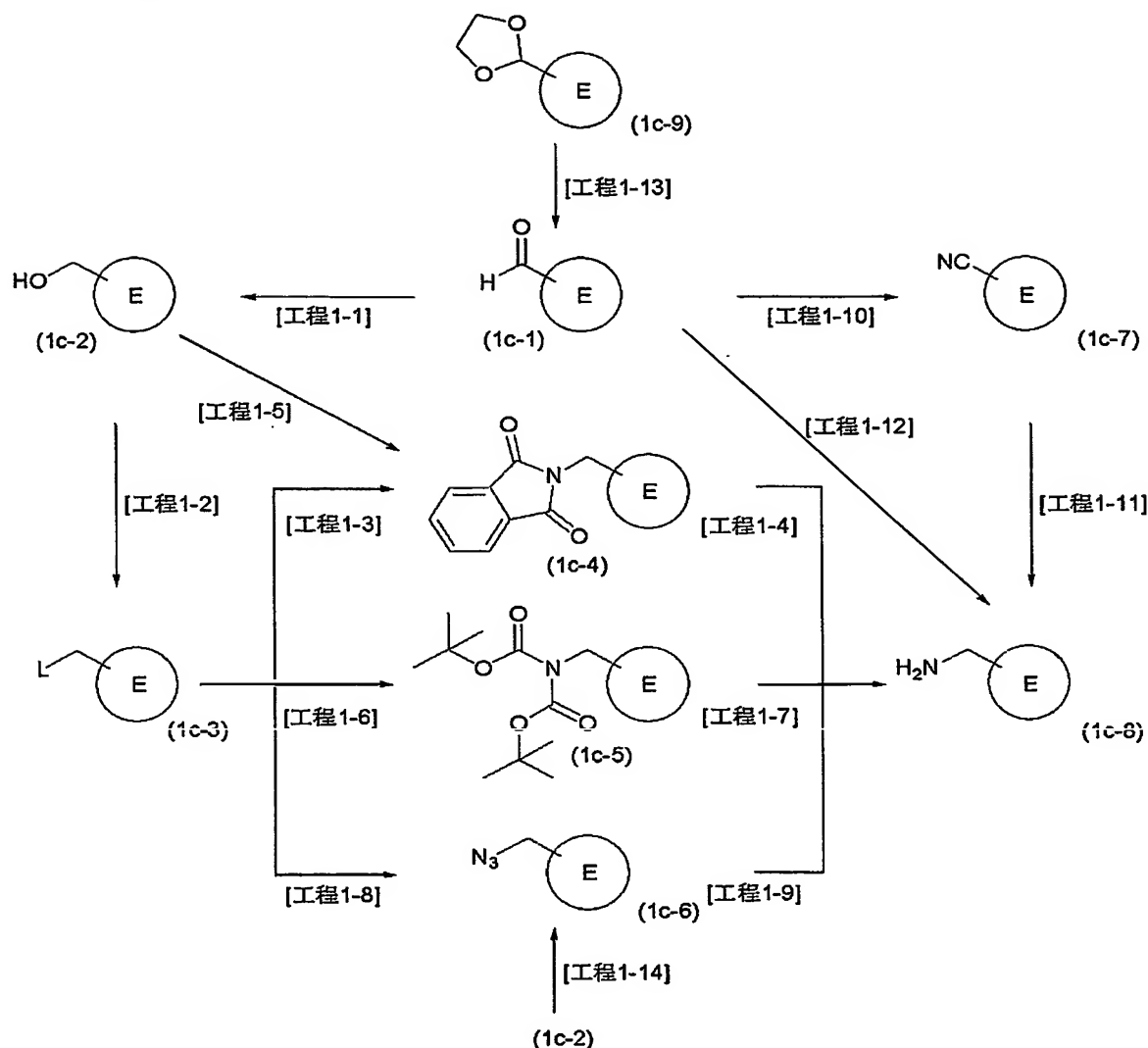
なお、[工程1]の後に、公知の方法を用いて化合物 (1a) のAおよびE上の置換基を変換することができ、さらに[製造方法4-1]に記載の方法を用いて化合物 (1a) のA上の置換基を、[製造方法4-2] および[製造方法4-3] 等に記載の方法を用いて化合物 (1a) のE上の置換基を変換することもできる。

【0108】

## [製造方法 1-2-1] 化合物 (1c) の製造方法

【0109】

【化15】



【0110】

〔式中、Eは前記定義と同意義を意味する；Lはハロゲン原子、メタンシルホニル基またはp-トルエンシルホニル基等の脱離基を意味する。〕

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および〔製造方法 1-2-2〕ないし〔製造方法 1-2-6〕に記載の方法を用いて製造することもできる。さらに、〔製造方法 4-2〕および〔製造方法 4-3〕等に記載の方法を用いてE上の置換基を変換することにより、上記工程図中の各化合物を製造することもできる。

[工程 1-1]

本工程は、化合物 (1c-1) を還元して化合物 (1c-2) を得る工程である。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を使用することができ、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を使用することができる。還元剤は化合物 (1c-1) に対して1当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程 1-2]

本工程は、化合物 (1c-2) の水酸基を脱離基に変換して化合物 (1c-3) を得る工程である。

L がメタンスルホニル基または p-トルエンスルホニル基の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、化合物 (1 c-2) およびメタンスルホニルクロリドまたは p-トルエンスルホニルクロリドを反応させることにより化合物 (1 c-3) を得ることができる。有機塩基は化合物 (1 c-2) に対して 2 当量から 6 当量用いる。メタンスルホニルクロリドまたは p-トルエンスルホニルクロリドは化合物 (1 c-2) に対して 1 当量から 3 当量用いる。反応温度は 0℃から室温であり、反応時間は 10 分から 24 時間である。

L が塩素原子の場合、化合物 (1 c-2) にチオニルクロリド、オキザリルクロリド等の塩素化試薬を作用させることにより化合物 (1 c-3) を得ることができる。塩素化試薬は化合物 (1 c-2) に対して 1 当量から過剰量用いる。反応温度は 0℃から室温であり、反応時間は 10 分から 24 時間である。

#### [工程 1-3]

本工程は、化合物 (1 c-3) とフタルイミドとを反応させて化合物 (1 c-4) を得る工程である。N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物 (1 c-3) とフタルイミドとを反応させることにより化合物 (1 c-4) を得ることができる。フタルイミドは化合物 (1 c-3) に対して 1 当量から 2 当量用いる。反応温度は、室温から 160℃である。反応時間は 10 分から 48 時間である。

#### [工程 1-4]

本工程は、化合物 (1 c-4) より化合物 (1 c-8) を得る工程である。エタノール等の溶媒中、化合物 (1 c-4) に対して 1 当量から過剰量のヒドラジン水和物を加えることにより化合物 (1 c-8) を得ることができる。反応温度は 80℃から還流温度であり、反応時間は 10 分から 24 時間である。

#### [工程 1-5]

本工程は、化合物 (1 c-2) とフタルイミドとを反応させて化合物 (1 c-4) を得る工程である。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物 (1 c-2)、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物 (1 c-4) を得ることができる。フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物 (1 c-2) に対して 1 当量から 2 当量用いる。反応温度は -20℃から 80℃であり、反応時間は 5 分から 48 時間である。

#### [工程 1-6]

本工程は、化合物 (1 c-3) と tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させて化合物 (1 c-5) を得る工程である。N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物 (1 c-3) と tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンとを反応させることにより化合物 (1 c-5) を得ることができる。塩基は化合物 (1 c-3) に対して 1 当量から 2 当量用いる。tert-ブトキシカルボニル基で保護したアミンは化合物 (1 c-3) に対して 1 当量から 2 当量用いる。反応温度は室温から 80℃であり、反応時間は 1 時間から 24 時間である。

#### [工程 1-7]

本工程は、化合物 (1 c-5) の tert-ブトキシカルボニル基を脱保護して化合物 (1 c-8) を得る工程である。無溶媒あるいはジクロロメタン等の溶媒中、化合物 (1 c-5) に対して 2 当量から過剰量のトリフルオロ酢酸等の酸存在下、化合物 (1 c-5) の tert-ブトキシカルボニル基を脱保護することにより化合物 (1 c-8) を得ることができる。反応温度は 0℃から 60℃であり、反応時間は 10 分から 24 時間である。

#### [工程 1-8]

本工程は、化合物 (1 c-3) の脱離基をアジド基に変換して化合物 (1 c-6) を得る工程である。N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物 (1 c-3) とアジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化試薬を反応させることにより化合物 (1 c-6

）を得ることができる。アジド化試薬は化合物（1c-3）に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

【工程1-9】

本工程は、化合物（1c-6）のアジド基を還元して化合物（1c-8）を得る工程である。エタノール等の溶媒中、リンドラー触媒を用いて接触水素化を行うことにより化合物（1c-8）を得ることができる。リンドラー触媒は化合物（1c-6）に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

別法としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィンを用いて作用させることにより化合物（1c-8）を得ることができる。トリフェニルホスフィン化合物（1c-6）に対して1.0当量から2.0当量用いる。

【工程1-10】

本工程は、化合物（1c-1）のホルミル基をシアノ基に変換して化合物（1c-7）を得る工程である。エタノール等の溶媒中、化合物（1c-1）に対して1当量から3当量のヒドロキシアミン・塩酸塩を反応させることによりオキシム体を得た後、該オキシム体に、CDIを作用させて脱水反応を行なうことにより化合物（1c-7）を得ることができる。CDIはオキシム体に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

【工程1-11】

本工程は、化合物（1c-7）のシアノ基を還元して化合物（1c-8）を得る工程である。水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物（1c-8）を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の炭化水素類が、接触水素化を行う場合にはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が使用される。還元剤は化合物（1c-7）に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。

【工程1-12】

本工程は、化合物（1c-1）より化合物（1c-8）を得る工程である。アンモニアを含む溶媒中、水素雰囲気下ラネーニッケル等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより化合物（1c-8）を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が用いられる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から36時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

【工程1-13】

本工程は、化合物（1c-9）のアセタール基を脱保護して化合物（1c-1）を得る工程である。化合物（1c-9）を有機溶媒に溶解し、塩酸、硫酸またはクエン酸等の酸の水溶液を作用させて化合物（1c-1）を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は5分から24時間である。

【工程1-14】

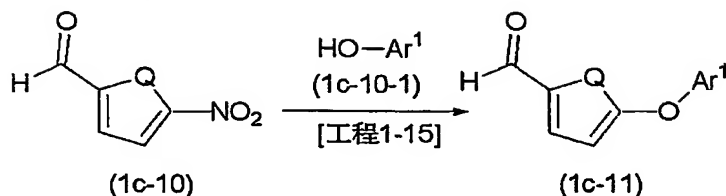
本工程は、化合物（1c-2）の水酸基をアジド基に変換して化合物（1c-6）を得る工程である。ベンゼン、トルエン等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデクー7-エン等の有機塩基存在下、化合物（1c-2）とジフェニルホスホリルアジドとを反応させることにより化合物（1c-6）を得ることができる。有機塩基は化合物（1c-2）に対して1当量から1.5当量用いる。ジフェニルホスホリルアジドは化合物（1c-2）に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から48時間である。

【0111】

## [製造方法 1-2-2] 化合物 (1c-1) の製造方法-1

【0112】

【化16】



【0113】

〔式中、Qは酸素原子または硫黄原子を意味する；Ar<sup>1</sup>は以下の置換基群 i から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または以下の置換基群 i から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい芳香族の5~10員ヘテロ環式基を意味する。〕

[置換基群 i]

ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、カルバモイル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、モノ-C<sub>6-10</sub>アリールアミノ基、トリフルオロメチル基およびトリフルオロメトキシ基]

化合物 (1c-10) は、市販品をそのまま用いることができる。化合物 (1c-10-1) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 1-15]

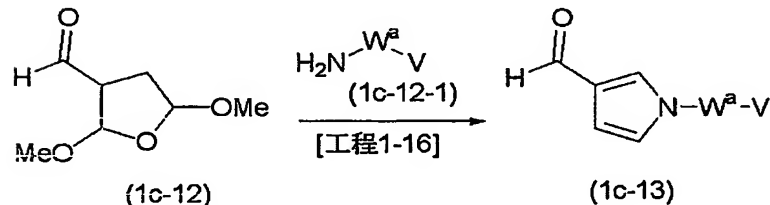
本工程は、化合物 (1c-10) と化合物 (1c-10-1) とを反応させて化合物 (1c-11) を得る工程である。N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物 (1c-10) と化合物 (1c-10-1) とを反応させることにより化合物 (1c-11) を得ることができる。化合物 (1c-10-1) は化合物 (1c-10) に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物 (1c-10) に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から80℃であり、反応時間は5分から1時間である。

【0114】

## [製造方法 1-2-3] 化合物 (1c-1) の製造方法-2

【0115】

【化17】



【0116】

〔式中、VはC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロ環式基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5~10員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；W<sup>a</sup>は単結合または酸素原子を意味する。〕

化合物 (1c-12) は、市販品をそのまま用いることができる。化合物 (1c-12-1) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程 1-16]

本工程は、化合物 (1c-12) と化合物 (1c-12-1) とを反応させて化合物 (

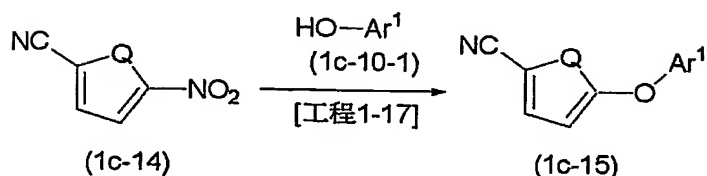
1c-13)を得る工程である。溶媒としては酢酸等が用いられる。化合物(1c-12-1)は化合物(1c-12)に対して1当量用いる。反応温度は50℃から110℃であり、反応時間は5分から1時間である。

【0117】

[製造方法1-2-4] 化合物(1c-7)の製造方法-1

【0118】

【化18】



【0119】

[式中、QおよびAr<sup>1</sup>は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-14)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-10-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-17]

本工程は、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-15)を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-14)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-15)を得ることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-14)に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は1時間から72時間である。

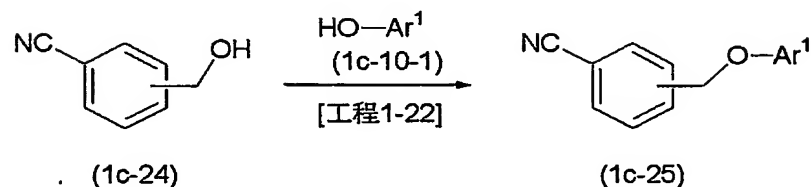
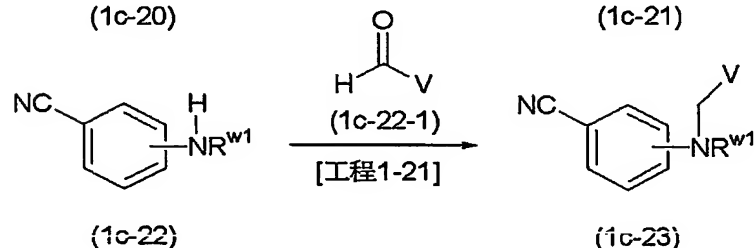
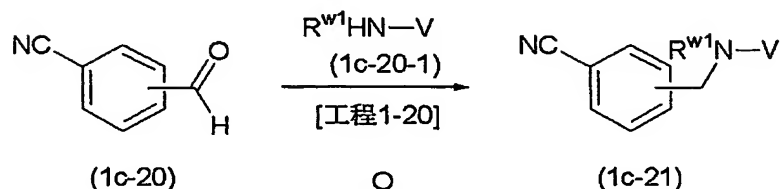
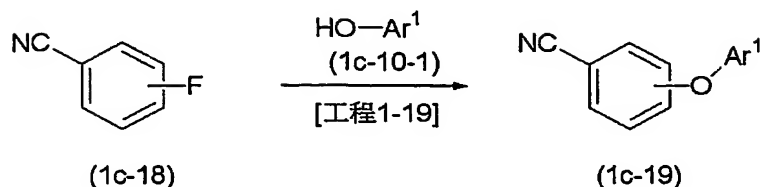
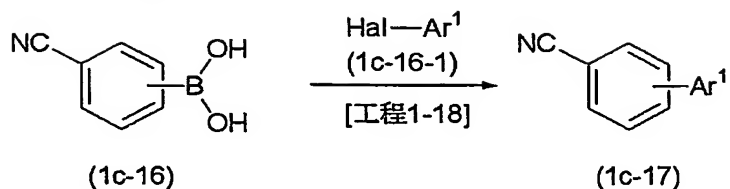
【0120】

[製造方法1-2-5] 化合物(1c-7)の製造方法-2

【0121】



## 【化 19】



## 【0122】

〔式中、VおよびAr<sup>1</sup>は前記定義と同意義を意味する；R<sup>w1</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>〜6アルキル基を意味する。〕

化合物(1c-16)、化合物(1c-18)、化合物(1c-20)、化合物(1c-22)、化合物(1c-24)、化合物(1c-16-1)、化合物(1c-10-1)、化合物(1c-20-1)および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## 〔工程1-18〕

本工程は、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とをカップリング反応させて化合物(1c-17)を得る工程である。テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム等の塩基および酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)またはジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)等の触媒存在下、化合物(1c-16)と化合物(1c-16-1)とを反応させることにより化合物(1c-17)を得ることができる。塩基は化合物(1c-16)に対して1.5当量から過剰量用いる。触媒は化合物(1c-16)に対して0.05当量から0.3当量用いる。

## 〔工程1-19〕

本工程は、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-19)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、カリウム *tert*-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-18)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-19)を得ることができる。塩基は化合物(1c-18)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は80℃から220℃であり、反応時間は30分から48時間である。

[工程1-20]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-21)を得る工程である。テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤および酢酸存在下、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを反応させることにより化合物(1c-21)を得ることができる。還元剤は化合物(1c-20)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から60℃であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程1-21]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-22-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-23)を得る工程である。[工程1-20]と同様の方法で化合物(1c-23)を製造することができる。

[工程1-22]

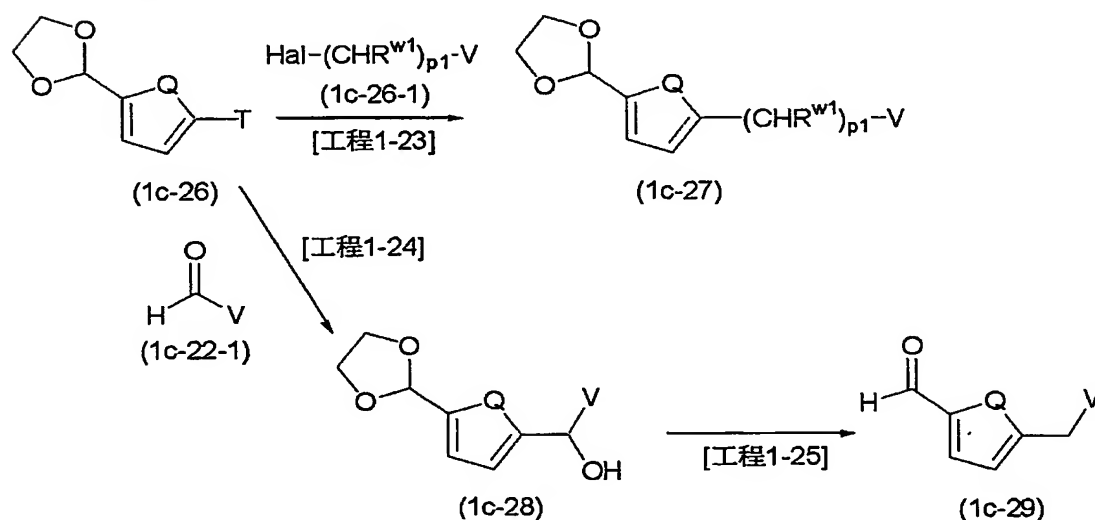
本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-25)を得る工程である。ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物(1c-24)と化合物(1c-10-1)とを反応させることにより化合物(1c-25)を得ることができる。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は10分から24時間である。

【0123】

[製造方法1-2-6] 化合物(1c-9)および化合物(1c-1)の製造方法-1

【0124】

【化20】



【0125】

[式中、 $\text{R}^{\text{w1}}$ 、VおよびQは前記定義と同意義を意味する；p1は1または2を意味する；Halは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する；Tは、Qが酸素原子の場合には水素原子を、Qが硫黄原子の場合には臭素原子を意味する。]

化合物(1c-26)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1c-26

ー1) および化合物(1c-22-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[工程1-23]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(1c-27)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-26-1)を反応させ、化合物(1c-27)を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としてはn-ブチルリチウム等を使用することができる。反応温度は-80℃から室温である。

[工程1-24]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-22-1)とを反応させて化合物(1c-28)を得る工程である。化合物(1c-26)に対して、1当量の強塩基を作用させてアニオン化した後、化合物(1c-22-1)を反応させ、化合物(1c-28)を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等を使用することができる。強塩基としてはn-ブチルリチウム等を使用することができる。また、反応系中にヨウ化銅(I)または臭化銅(I)を、化合物(1c-26)に対して0.1当量から1当量加えてもよい。反応温度は-80℃から室温である。

[工程1-25]

本工程は、化合物(1c-28)の水酸基の脱離とアセタール基の脱保護を同時に行い、化合物(1c-29)を得る工程である。化合物(1c-28)をトリメチルシリルヨージドで処理することにより水酸基の脱離とアセタール基の脱保護が同時に起こり、化合物(1c-29)が得られる。トリメチルシリルヨージドは化合物(1c-28)に対して2当量から6当量用いる。また、トリメチルシリルヨージドはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化ナトリウムから反応溶液中で調製してそのまま使用しても良い。溶媒としてはアセトニトリル等を使用することができる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分から6時間である。

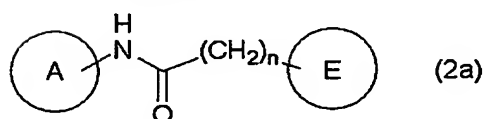
別法としては、化合物(1c-28)の水酸基をアセチル基に変換した後、該アセチル基を脱離させ、次いでアセタール基の脱保護を行うことで、化合物(1c-29)を得ることができる。水酸基のアセチル基への変換は、例えば無水酢酸やアセチルクロリド等のアセチル化試薬を用いて行うことができる。反応系中に、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を、化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量添加しても良い。溶媒としてはジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等を使用することができる。また、塩基として添加するピリジンをそのまま溶媒として使用しても良い。アセチル化試薬は化合物(1c-28)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は1時間から36時間である。アセチル基の脱離は、例えば水素雰囲気下でエタノール、メタノール等の溶媒中、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒を用いて行うことができる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は5時間から36時間である。アセタール基の脱保護は、[工程1-13]と同様の方法で行うことができる。

【0126】

[製造方法2] 化合物(2a)の代表的製造方法

【0127】

【化21】



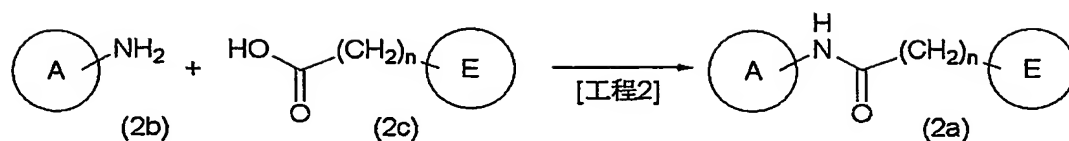
【0128】

[式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法2-1] アミド化

【0129】

【化22】



【0130】

化合物(2b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または【製造方法2-2-1】等に記載の方法で製造することもできる。

【工程2】

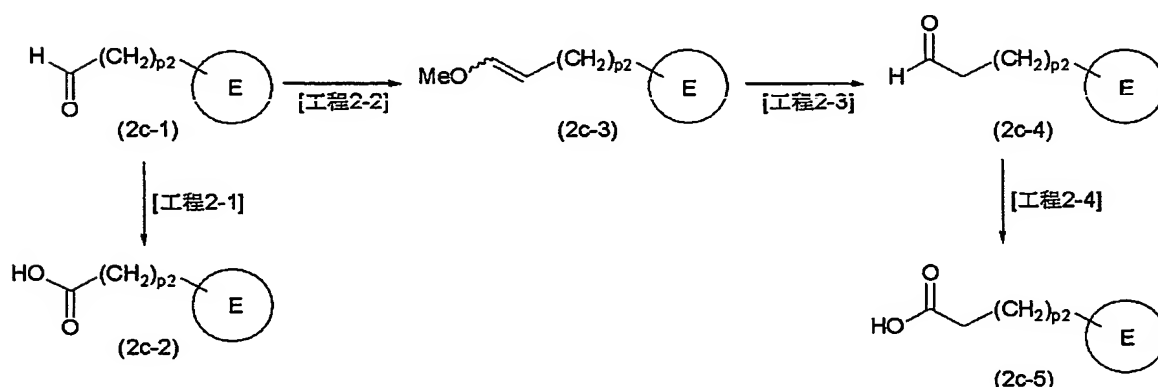
化合物(2a)は、化合物(2b)と化合物(2c)を溶媒中で縮合剤を用いて縮合させることにより得られる。【工程1】と同様の方法で化合物(2a)を製造することができる。

【0131】

【製造方法2-2-1】化合物(2c)の製造方法-1

【0132】

【化23】



【0133】

【式中、Eは前記定義と同意義を意味する；p2は0ないし2を意味する。】

化合物(2c-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

【工程2-1】

本工程は、化合物(2c-1)を酸化して化合物(2c-2)を得る工程である。化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール：水=10：1～2：1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して3当量から10当量の2-メチル-2-ブテン、1当量から2当量の亜塩素酸ナトリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素ナトリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

また、以下の別法(1)、(2)または(3)に記載の方法で、化合物(2c-1)から化合物(2c-2)を製造することもできる。

別法(1)：化合物(2c-1)をtert-ブタノールおよび水との混合溶媒(好ましい混合比率は、tert-ブタノール：水=10：1～2：1)に溶解し、化合物(2c-1)に対して1当量から2当量の過マンガン酸カリウムおよび1当量から2当量のリン酸二水素カリウムを反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は室温であり、反応時間は10分から2時間である。

別法(2): 化合物(2c-1)を水酸化ナトリウム水溶液およびエタノールに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.5当量から2当量の硝酸銀を反応させて、化合物(2c-2)を得ることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は5分から24時間である。

別法(3): 化合物(2c-1)をメタノールおよびN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、化合物(2c-1)に対して1.0当量から1.5当量のピリジニウムジクロメート(PDC)を反応させて、化合物(2c-2)を得ることもできる。反応温度は-10℃から40℃であり、反応時間は10分から24時間である。

#### [工程2-2]

本工程は、化合物(2c-1)を一炭素増炭して化合物(2c-3)を得る工程である。テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、10℃から室温で、化合物(2c-1)に対して2当量から10当量のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドおよび2当量から10当量の塩基(例えばカリウムtert-ブトキシド)を30分から2時間反応させ、次いでこの反応溶液に化合物(2c-1)を加え、室温から還流温度で30分から4時間反応させて化合物(2c-3)を得ることができる。

#### [工程2-3]

本工程は、化合物(2c-3)を加水分解して化合物(2c-4)を得る工程である。化合物(2c-3)を含水メタノール、含水1,4-ジオキサン等の溶媒に溶解し、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を加え、80℃から還流温度で10分から16時間反応させて化合物(2c-4)を得ることができる。

#### [工程2-4]

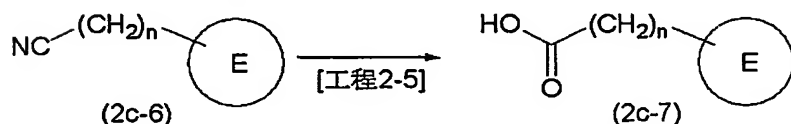
本工程は、化合物(2c-4)を酸化して化合物(2c-5)を得る工程である。[工程2-1]と同様の方法で化合物(2c-5)を製造することができる。

#### 【0134】

[製造方法2-2-2] 化合物(2c)の製造方法-2

#### 【0135】

#### 【化24】



#### 【0136】

[式中、Eおよびnは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2c-6)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

#### [工程2-5]

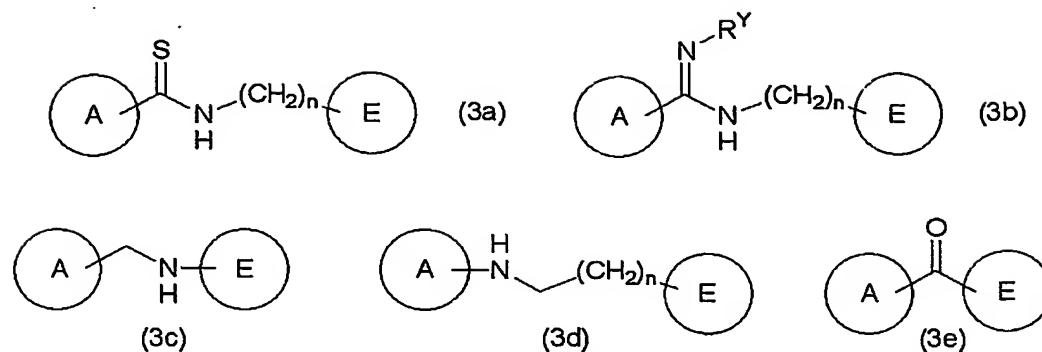
本工程は、化合物(2c-6)を加水分解して化合物(2c-7)を得る工程である。塩酸、硫酸等の酸の水溶液中あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリの水溶液中、化合物(2c-6)を加水分解することにより化合物(2c-7)を得ることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。

#### 【0137】

[製造方法3] 化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)および化合物(3e)の代表的製造方法

#### 【0138】

## 【化25】



## 【0139】

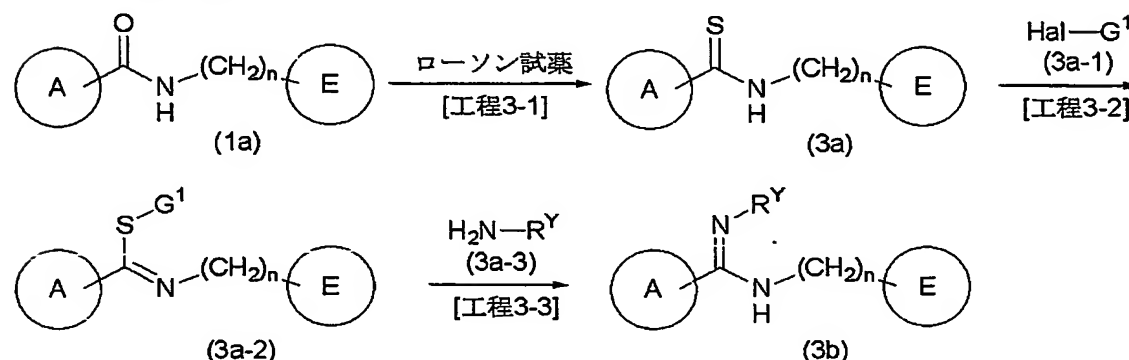
[式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。]

## 【0140】

[製造方法3-1] 化合物(3a)および化合物(3b)の代表的製造方法

## 【0141】

## 【化26】



## 【0142】

[式中、A、R<sup>Y</sup>、n、EおよびHalは前記定義と同意義を意味する；G<sup>1</sup>はC<sub>6</sub>-10アリール基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。]

## [工程3-1]

本工程は、化合物(1a)をチオアミドに変換して化合物(3a)を得る工程である。化合物(1a)と2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(ローソン試薬)とを反応させて化合物(3a)を得ることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。ローソン試薬は化合物(1a)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## [工程3-2]

本工程は、化合物(3a)をチオイミデートに変換して化合物(3a-2)を得る工程である。化合物(3a)と化合物(3a-1)とを反応させて化合物(3a-2)を得ることができる。溶媒としてはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができる。化合物(3a-1)として、好ましくはヨードメタン、ベンジルプロミド、(プロモメチル)ナフタレン等のアルキル化剤を用いることができる。化合物(3a-1)は化合物(3a)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

## [工程3-3]

本工程は、化合物(3a-2)をアミジンに変換して化合物(3b)を得る工程である。化合物(3a-2)と化合物(3a-3)とを反応させて化合物(3b)を得ることができる。溶媒としてはメタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。化合物(3a-3)として、好ましくはメト

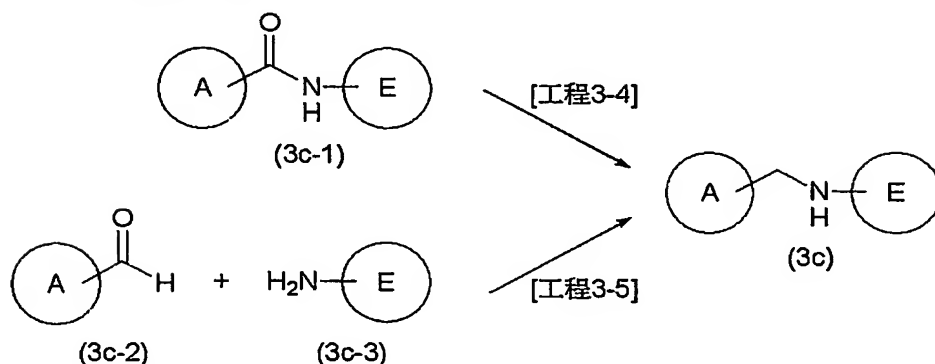
キシルアミン、ベンジルオキシアミン等のアルコキシアミンまたはシアナミド等を用いることができる。化合物(3a-3)は化合物(3a-2)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

【0143】

〔製造方法3-2〕化合物(3c)の代表的製造方法

【0144】

【化27】



【0145】

〔式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(3c-1)は、〔製造方法1-1〕に記載の方法を用いて製造することができる。化合物(3c-2)および化合物(3c-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

〔工程3-4〕

本工程は、化合物(3c-1)を還元して化合物(3c)を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤存在下、化合物(3c-1)を反応させることにより化合物(3c)を得ることができる。還元剤は化合物(3c-1)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

〔工程3-5〕

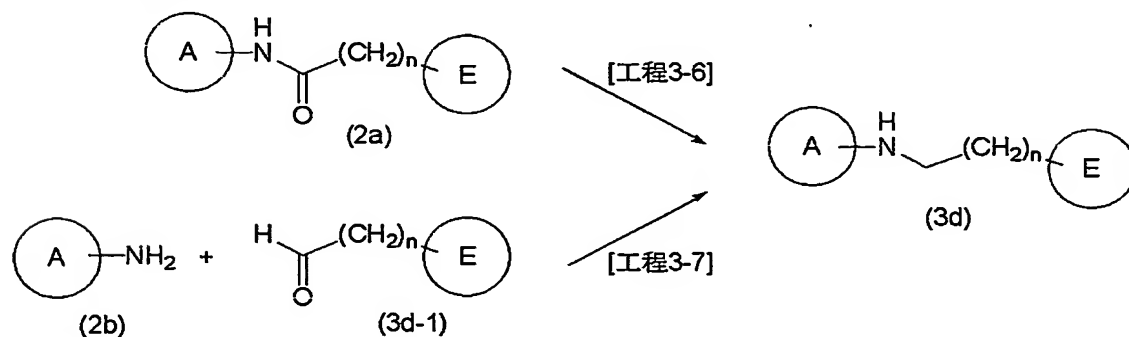
本工程は、化合物(3c-2)と化合物(3c-3)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(3c)を得る工程である。〔工程1-20〕と同様の方法で化合物(3c)を製造することができる。

【0146】

〔製造方法3-3〕化合物(3d)の代表的製造方法

【0147】

【化28】



【0148】

〔式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。〕

化合物(3d-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程 3-6]

本工程は、化合物 (2 a) を還元して化合物 (3 d) を得る工程である。[工程 3-4] と同様の方法で化合物 (3 d) を製造することができる。

## [工程 3-7]

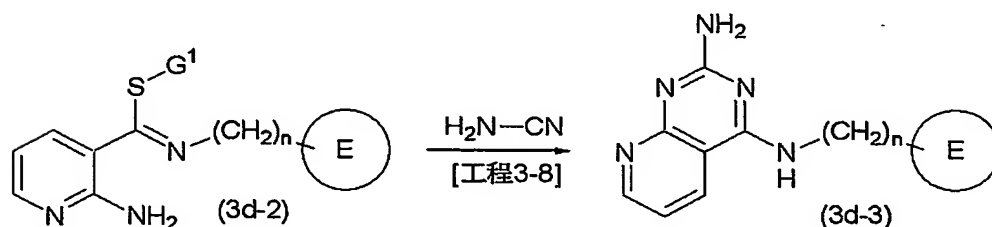
本工程は、化合物 (2 b) と化合物 (3 d-1) とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物 (3 d) を得る工程である。[工程 1-20] と同様の方法で化合物 (3 d) を製造することができる。

【0149】

[製造方法 3-3-1] 化合物 (3 d) の製造方法

【0150】

【化 29】



【0151】

[式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。]

## [工程 3-8]

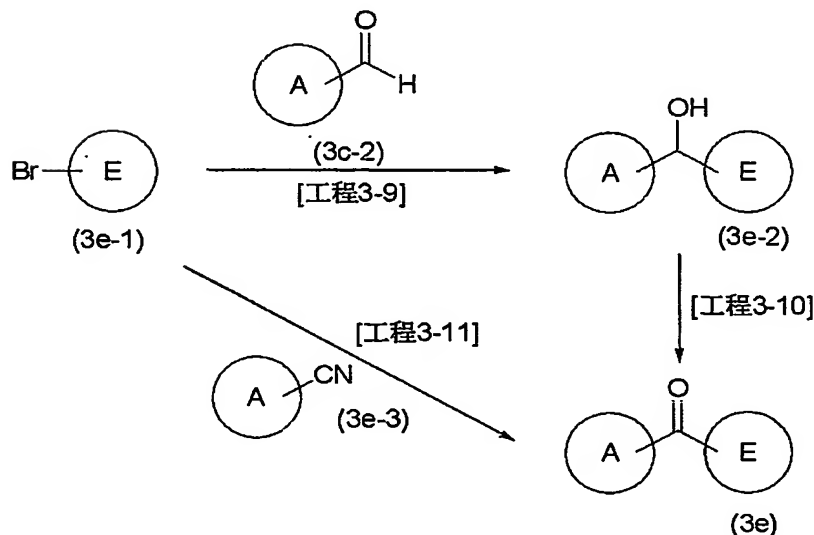
本工程は、化合物 (3 d-2) とシアナミドとを反応させて化合物 (3 d-3) 工程である。溶媒としては N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。シアナミドは化合物 (3 d-2) に対して 2 当量から 5 当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は 10 分から 48 時間である。

【0152】

[製造方法 3-4] 化合物 (3 e) の代表的製造方法

【0153】

【化 30】



【0154】

[式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。]

化合物 (3 e-1)、化合物 (3 c-2) および化合物 (3 e-3) は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

## [工程 3-9]

本工程は、化合物 (3 e-1) をグリニャール試薬に変換した後、該グリニャール試薬



と化合物 (3c-2) とを反応させて化合物 (3e-2) を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、金属マグネシウムとジプロモエタン等の開始剤存在下、化合物 (3e-1) のグリニャール試薬を調製し、該グリニャール試薬と化合物 (3c-2) とを反応させることにより化合物 (3e-2) を得ることができる。金属マグネシウムは化合物 (3e-1) に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物 (3e-1) に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程3-10]

本工程は、化合物 (3e-2) の水酸基を酸化して化合物 (3e) を得る工程である。クロロホルム、アセトン等の溶媒中、二酸化マンガン等の酸化剤存在下、化合物 (3e-2) を反応させることにより化合物 (3e) を得ることができる。酸化剤は化合物 (3e-2) に対して2当量から10当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[工程3-11]

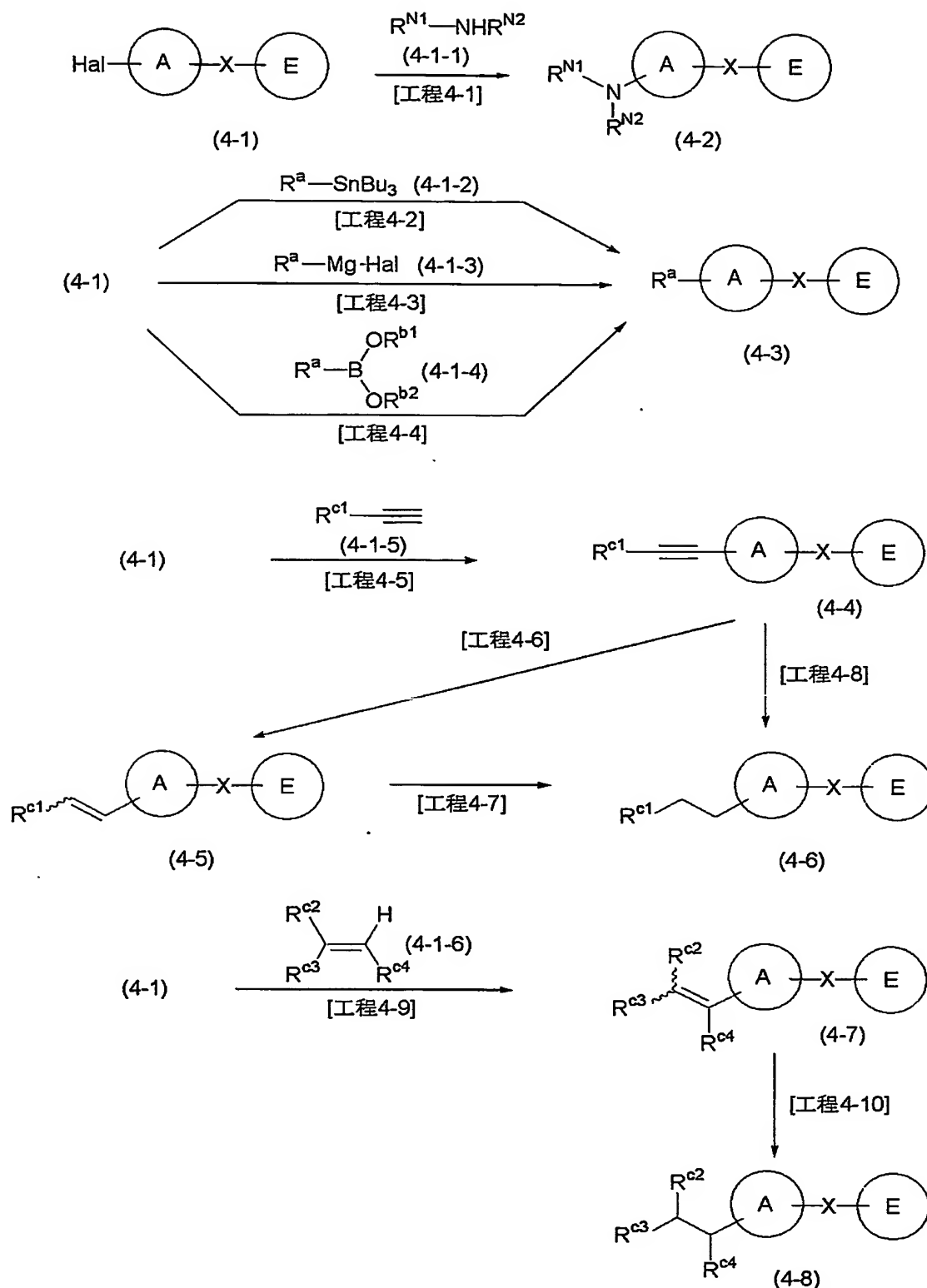
本工程は、化合物 (3e-1) をグリニャール試薬に変換した後、該グリニャール試薬と化合物 (3e-3) とを反応させ、次いで加水分解を行い化合物 (3e) を得る工程である。テトラヒドロフラン等の溶媒中、金属マグネシウムとジプロモエタン等の開始剤存在下、化合物 (3e-1) のグリニャール試薬を調製し、該グリニャール試薬と化合物 (3c-2) とを反応させ、次いで酸存在下加水分解することにより化合物 (3e) を得ることができる。金属マグネシウムは化合物 (3e-1) に対して1当量から1.2当量用いる。開始剤は化合物 (3e-1) に対して触媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

【0155】

[製造方法4-1] 化合物 (I) におけるA (ただし、Aは少なくとも1個の窒素原子を含む芳香族の5～10員ヘテロ環式基を意味する。) 上の置換基の変換

【0156】

## 【化 3 1】



## 【0157】

〔式中、A、X（ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く； $n$ は0ないし3を意味する）、EおよびHalは前記定義と同意義を意味する； $\text{R}^{\text{N}1}$ は $\text{C}_1-6$ アルキル基、 $\text{C}_2-6$ アルケニル基、 $\text{C}_2-6$ アルキニル基を意味する； $\text{R}^{\text{N}2}$ は水素原子または $\text{C}_1-6$ アルキル基を意味する； $\text{R}^{\text{a}}$ は $\text{C}_2-6$ アルケニル基、 $\text{C}_6-10$ アリール基または芳香族の5～10員ヘテロ環式基を意味する； $\text{R}^{\text{b}1}$ および $\text{R}^{\text{b}2}$ はそれぞれ同一または

異なって、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。また、 $R^{b1}$  および  $R^{b2}$  は一緒になって環状ホウ酸エステルを形成してもよい； $R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、 $R^{c3}$  および  $R^{c4}$  はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{6-10}$  アリール基または 5～10 員ヘテロ環式基を意味する。]

[工程 4-1]

本工程は、化合物 (4-1) と化合物 (4-1-1) とを反応させて化合物 (4-2) を得る工程である。溶媒としてはジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いることができる。また、無溶媒で反応を行うこともできる。反応は封管中で行うのが好ましく、反応時間は 1 時間から 60 時間であり、反応温度は 50℃ から 200℃ である。なお、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク-7-エン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を、化合物 (4-1) に対して 2 当量から過剰量加えてもよい。

[工程 4-2]

本工程は、化合物 (4-1) と化合物 (4-1-2) とを反応させて化合物 (4-3) を得る工程である。化合物 (4-1) と化合物 (4-1-2) とを触媒存在下、反応させることにより化合物 (4-3) を得ることができる。触媒としてはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 等を使用することができる。溶媒としてはトルエン、1, 4-ジオキサン、キシレン等を使用することができる。化合物 (4-1-2) は化合物 (4-1) に対して 2 当量から 3 当量用いる。触媒は化合物 (4-1) に対して 0.05 当量から 0.3 当量用いる。反応温度は 100℃ から 140℃ であり、反応時間は 1 時間から 24 時間である。

[工程 4-3]

本工程は、化合物 (4-1) と化合物 (4-1-3) とを反応させて化合物 (4-3) を得る工程である。化合物 (4-1) と化合物 (4-1-3) とを触媒存在下、反応させることにより化合物 (4-3) を得ることができる。触媒としてはジクロロ (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン) ニッケル (II)、ジクロロ (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ニッケル (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等を使用することができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。化合物 (4-1-3) は化合物 (4-1) に対して 3 当量から過剰量用いる。触媒は化合物 (4-1) に対して 0.05 当量から 0.3 当量用いる。反応温度は 0℃ から還流温度であり、反応時間は 5 分から 24 時間である。

[工程 4-4]

本工程は、化合物 (4-1) と化合物 (4-1-4) とを反応させて化合物 (4-3) を得る工程である。化合物 (4-1) と化合物 (4-1-4) とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物 (4-3) を得ることができる。触媒としては酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 等を用いることができる。良好な結果を得るため、リン配位子 (例えばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン等) を、化合物 (4-1) に対して 0.25 当量から 1.5 当量添加してもよい。塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウム等を使用することができる。本反応は好ましくは窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行い、溶媒としてはテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、水等を使用することができる。使用する試薬により、テトラブチルアンモニウムプロミド等の四級アンモニウム塩を加えて行うこともできる。触媒は化合物 (4-1) に対して 0.05 当量から 0.3 当量用いる。塩基は化合物 (4-1) に対して 2 当量から過剰量用いる。反応温度

は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程4-5]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを反応させて化合物(4-4)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-5)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-4)を得ることができる。触媒としては酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジン等を用いることができる。溶媒としてはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、ジメチルスルホキシド、トルエン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、化合物(4-1)に対して0.1当量から0.3当量のヨウ化銅(I)やテトラブチルアンモニウムフルオリドを添加してもよい。化合物(4-1-5)は化合物(4-1)に対して1当量から5当量用いる。触媒は化合物(4-1)に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-1)に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は30分から24時間である。

[工程4-6]

本工程は、化合物(4-4)の三重結合を二重結合に還元して化合物(4-5)を得る工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下においてリンドラー触媒またはパラジウム-硫酸バリウム等の触媒を用いることにより、化合物(4-5)を得ることができる。好ましい溶媒は酢酸エチルである。良好な結果を得るため、化合物(4-4)に対して0.1当量から1当量のキノリンを添加してもよい。触媒は化合物(4-4)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は15分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-7]

本工程は、化合物(4-5)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の溶媒中、水素雰囲気下においてパラジウム-炭素、ラネーニッケル、二酸化白金等の触媒を用いることにより、化合物(4-6)を得ることができる。触媒は化合物(4-5)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[工程4-8]

本工程は、化合物(4-4)を還元して化合物(4-6)を得る工程である。[工程4-7]と同様の方法で化合物(4-6)を製造することができる。

[工程4-9]

本工程は、化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを反応させて化合物(4-7)を得る工程である。化合物(4-1)と化合物(4-1-6)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-7)を得ることができる。触媒としては酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン等を用いることができる。溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等を用いることができる。また良好な結果を得るため、リン配位子(例えばトリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル等を、化合物(4-1)に対して0.25当量から1.5当量添加してもよい。化合物(4-1-6)は化合物(4-1)に対して1当量から4当量用い

る。触媒は化合物（4-1）に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物（4-1）に対して2当量から5当量用いる。反応温度は室温から150℃であり、反応時間は5分から24時間である。

[工程 4-10]

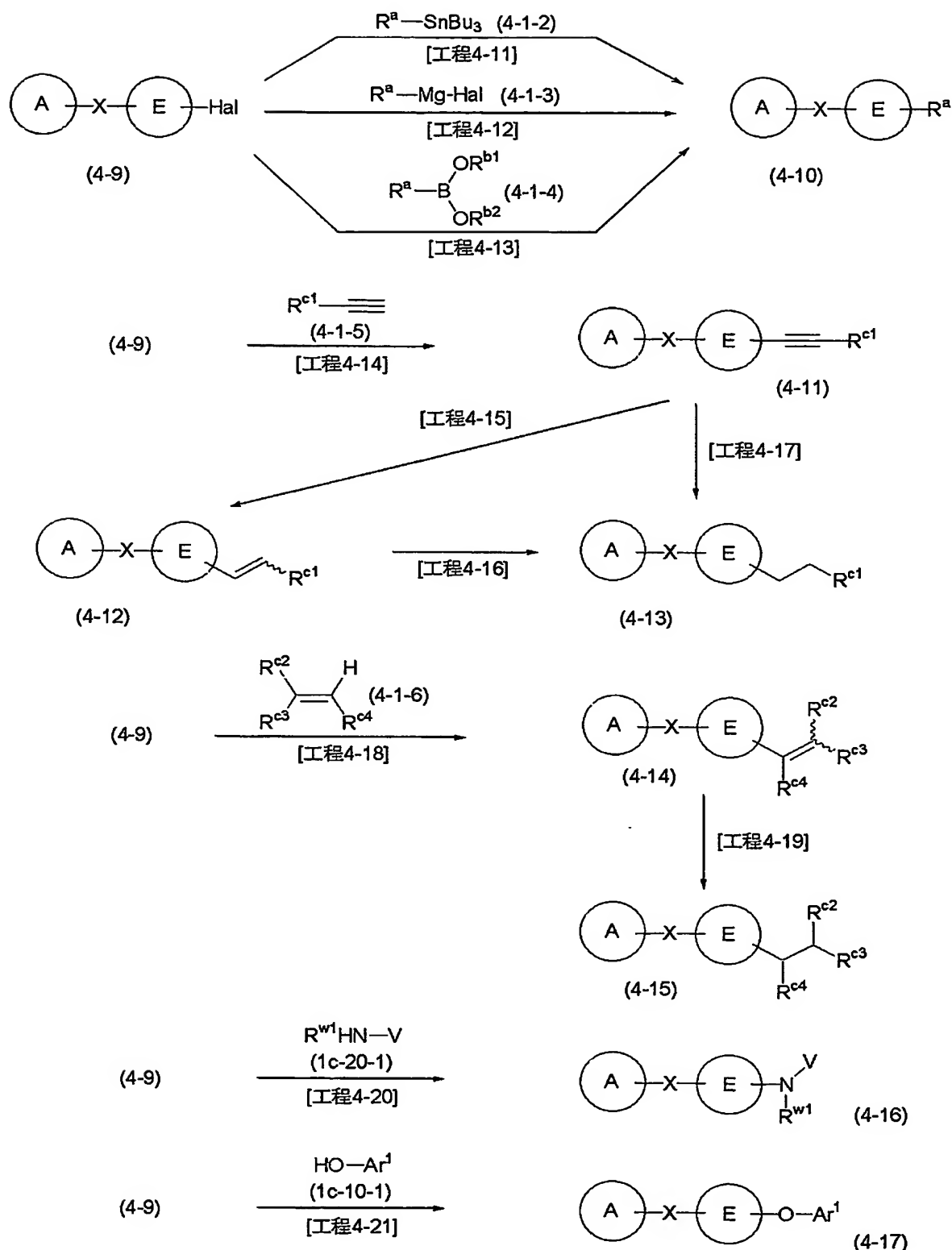
本工程は、化合物（4-7）を還元して化合物（4-8）を得る工程である。[工程 4-7]と同様の方法で化合物（4-8）を製造することができる。

【0158】

[製造方法 4-2] 化合物（I）におけるE上の置換基の変換-1

【0159】

## 【化32】



## 【0160】

〔式中、A、X（ただし、Xが式—CH<sub>2</sub>—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—で表される基または式—NH—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—で表される基である場合を除く；nは0ないし3を意味する）、E、Hal、R<sup>a</sup>、R<sup>b1</sup>、R<sup>b2</sup>、R<sup>c1</sup>、R<sup>c2</sup>、R<sup>c3</sup>、R<sup>c4</sup>、R<sup>w1</sup>、VおよびAr<sup>1</sup>は前記定義と同意義を意味する。〕

## 〔工程4-11〕

本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-1-2）とを反応させて化合物（4-10）

）を得る工程である。[工程 4-2]と同様の方法で化合物（4-10）を製造することができる。

[工程 4-12]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-1-3）とを反応させて化合物（4-10）を得る工程である。[工程 4-3]と同様の方法で化合物（4-10）を製造することができる。

[工程 4-13]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-1-4）とを反応させて化合物（4-10）を得る工程である。[工程 4-4]と同様の方法で化合物（4-10）を製造することができる。

[工程 4-14]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-1-5）とを反応させて化合物（4-11）を得る工程である。[工程 4-5]と同様の方法で化合物（4-11）を製造することができる。

[工程 4-15]

本工程は、化合物（4-11）の三重結合を二重結合に還元して化合物（4-12）を得る工程である。[工程 4-6]と同様の方法で化合物（4-12）を製造することができる。

[工程 4-16]

本工程は、化合物（4-12）を還元して化合物（4-13）を得る工程である。[工程 4-7]と同様の方法で化合物（4-13）を製造することができる。

[工程 4-17]

本工程は、化合物（4-11）を還元して化合物（4-13）を得る工程である。[工程 4-8]と同様の方法で化合物（4-13）を製造することができる。

[工程 4-18]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（4-1-6）とを反応させて化合物（4-14）を得る工程である。[工程 4-9]と同様の方法で化合物（4-14）を製造することができる。

[工程 4-19]

本工程は、化合物（4-14）を還元して化合物（4-15）を得る工程である。[工程 4-10]と同様の方法で化合物（4-15）を製造することができる。

[工程 4-20]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（1c-20-1）とを反応させて化合物（4-16）を得る工程である。テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ジクロロ（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）、酢酸パラジウム（II）等の触媒、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル等のリン配位子およびナトリウム *tert*-ブトキシド等の塩基存在下、化合物（4-9）と化合物（1c-20-1）とを反応させることにより化合物（4-16）を得ることができる。化合物（1c-20-1）は化合物（4-9）に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物（4-9）に対して0.05当量から0.3当量用いる。塩基は化合物（4-9）に対して1.5当量から過剰量用いる。リン配位子は化合物（4-9）に対して0.25当量から1.5当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程 4-21]

本工程は、化合物（4-9）と化合物（1c-10-1）とを反応させて化合物（4-17）を得る工程である。テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、塩化銅（I）、ヨウ化銅（I）等の触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、ピリジン等の塩基存在下、化合物（4-9）と化合物（1c-10-1）とを反応させることにより化合物（4-17）を得ることができる。化合物（1c-10-1）は化合物（4-9）

に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は1時間から48時間である。

[工程4-20]および[工程4-21]の別法

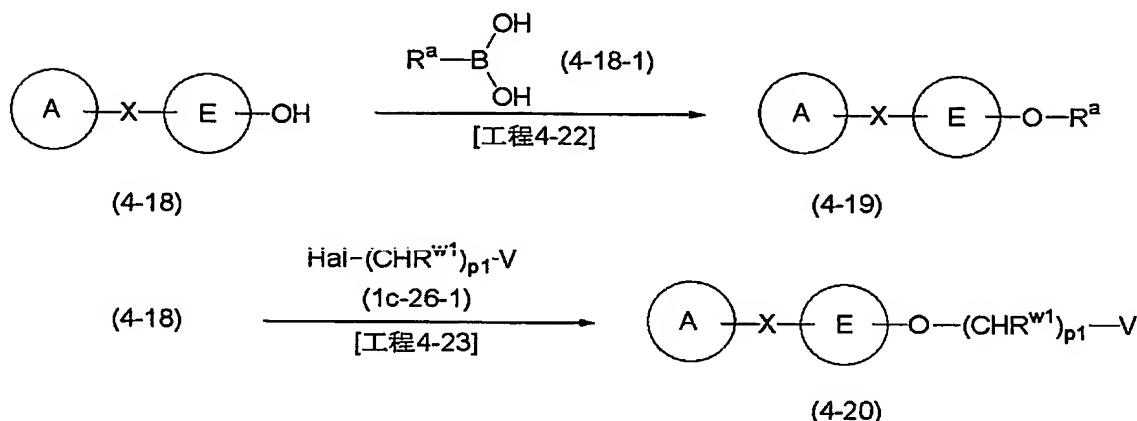
Eがフリル基またはチエニル基の場合、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、塩化銅(I)等の触媒、炭酸セシウム等の塩基および2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン存在下、化合物(4-9)と化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)とを反応させることにより、それぞれ化合物(4-16)または化合物(4-17)を得ることができる。化合物(1c-20-1)または化合物(1c-10-1)は化合物(4-9)に対して1当量から3当量用いる。触媒は化合物(4-9)に対して0.5当量から3当量用いる。塩基は化合物(4-9)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は80℃から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

【0161】

[製造方法4-3] 化合物(I)におけるE上の置換基の変換-2

【0162】

【化33】



【0163】

[式中、A、X(ただし、Xが式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ で表される基である場合を除く; nは0ないし3を意味する)、E、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^{\text{w}1}$ 、 $\text{p}1$ およびVは前記定義と同意義を意味する。]

[工程4-22]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを反応させて化合物(4-19)を得る工程である。化合物(4-18)と化合物(4-18-1)とを触媒および塩基存在下、反応させることにより化合物(4-19)を得ることができる。触媒としては酢酸銅(II)等の銅触媒を用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンを用いる。本反応は好ましくは酸素存在下で行う。良好な結果を得るため、モレキュラーシーブス4Aを添加してもよい。化合物(4-18-1)は化合物(4-18)に対して1当量から4当量用いる。触媒は化合物(4-18)に対して0.1当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4-18)に対して2当量から過剰量用いる。反応温度は室温から50℃であり、反応時間は24時間から5日間である。

[工程4-23]

本工程は、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させて化合物(4-20)を得る工程である。N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基存在下、化合物(4-18)と化合物(1c-26-1)とを反応させることにより化



合物(4-20)を得ることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを添加してもよい。反応温度は室温から160℃であり、反応時間は10分から48時間である。

別法としては、光延反応を用いる手法がある。ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物(4-18)、化合物(1c-26-1)、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートを反応させることにより化合物(4-20)を得ることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。トリフェニルホスフィンは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートは化合物(4-18)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

#### 【実施例】

##### 【0164】

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

##### 【0165】

#### 製造例1. キノリン-6-カルバルデヒド

窒素雰囲気下、-70℃に冷却した6-ブプロモキノリン(5g, 24.0mmol)のジエチルエーテル(20mL)溶液にn-ブチルリチウム(19.2mL; 1.5Mヘキサン溶液)を滴下し、さらにN, N-ジメチルホルムアミド(3.7mL, 48.0mmol)のジエチルエーテル溶液を加え-70℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(320mg, 8.5%)を黄色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.52-7.56(1H, m), 8.21-8.22(2H, m), 8.33-8.36(1H, m), 8.37(1H, s), 9.06-9.07(1H, m), 10.2(1H, s).

##### 【0166】

#### 製造例2. 4-ブプロモ-1-ブチル-2-メチルベンゼン

氷水で冷却した3-ブプロモトルエン(25g, 0.146mol)およびn-ブチルクロリド(22.9mL, 0.129mol)の二硫化炭素(100mL)溶液に、塩化アルミニウム(38.9g, 0.292mol)を数回に分けて加え、徐々に室温まで戻しながら18時間攪拌した。反応液を氷水(120mL)および濃塩酸(10mL)の混合液に注ぎ込み、10分攪拌した。その後、ヘキサンで抽出し、水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、1-(4-ブプロモ-2-メチル-1-フェニル)-ブタン-1-オン(7.77g, 22%)を淡黄色油状物として得た。得られた化合物のジエチレングリコール(40mL)溶液に、ヒドラジン-水和物(4.52g, 90.2mmol)および水酸化カリウム(4.16g, 74.1mmol)を加え、80℃で2時間攪拌し、さらに160℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、標記化合物(5.01g, 69%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.90(3H, t, J=.2Hz), 1.32-1.36(2H, m), 1.51-1.55(2H, m), 2.27(3H, s), 2.52(2H, t, J=7.6Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.23(1H, dd, J=2.0Hz, 8.0Hz), 7.26-7.27(1H, m).

##### 【0167】

#### 製造例3. (4-ブチル-3-メチルフェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (2.5 mL) に、マグネシウム (83 mg, 3.40 mmol)、4-ブromo-1-ブチル-2-メチルベンゼン (722 mg, 3.18 mmol) および開始剤として触媒量の1, 2-ジブromoエタンを加え、加熱還流下、10分撹拌した。この溶液を0℃まで冷却し、キノリン-6-カルバルデヒド (100 mg, 6.36 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を加え、さらにその温度で1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (152 mg, 78%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.93(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.34-1.43(2H, m), 1.49-1.57(2H, m), 1.64(1H, brs), 2.28(3H, s), 2.57(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.97(1H, brs), 7.10-7.17(3H, m), 7.38-7.42(1H, m), 7.66-7.68(1H, m), 7.93(1H, s), 8.03-8.05(1H, m), 8.16-8.18(1H, m), 8.87-8.88(1H, m)。

【0168】

#### 製造例4. 4-ベンジルオキシベンジルアミン

4-ベンジルオキシベンジルクロリド (25 g, 0.107 mol) をN, N-ジメチルホルムアミド (75 mL) に溶解した溶液にカリウム フタルイミド (20 g, 0.108 mol) を加え、加熱還流下、3時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン (37 g, 定量的) を薄茶色固体として得た。

次に、得られた2-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソインドール-1, 3-ジオン (37 g, 0.107 mol) のエタノール (1 L) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (8.04 g, 0.161 mol) を加え、加熱還流下、8時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、水を加えエタノールを減圧下留去した。残渣に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水、2 N水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1; 以下、NHシリカゲルは富士シリシア製のものを使用した。) で精製し、標記化合物 (15 g, 64%) を白色固体として得た。

【0169】

#### 製造例5. 3-ベンジルオキシベンジルアミン

氷冷下、3-ベンジルオキシベンジルアルコール (3.0 g, 14.0 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (1.39 mL, 16.8 mmol) およびトリエチルアミン (2.34 mL, 16.8 mmol) を加え、終夜撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチル-ベンゼン (2.2 g, 67%) を無色油状物として得た。

次に、イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (2.12 g, 8.76 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (13 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.39 g, 9.86 mmol, 60% in oil) を加え、60℃で6時間撹拌し、1-ベンジルオキシ-3-クロロメチル-ベンゼン (1.0 g, 4.30 mmol) を加え、さらに60℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、ジクロロメタンと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、(3-ベンジルオキシベンジル) イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 39%) を淡黄色油状物として得た。

最後に、(3-ベンジルオキシベンジル) イミノジカルボキシリクアシッド ジ-tert-ブチルエステル (691 mg, 1.67 mmol) を氷冷し、トリフルオロアセティックアシッド (3 mL) を加え、30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色ロウ状固体として標記化合物(292mg, 82%)を得た。このものをこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

【0170】

製造例6. 4-フェノキシベンジルアミン

氷水で冷却した4-フェノキシベンゾイックアシッド(5.0g, 23.3mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.20g, 58.3mmol)および濃硫酸のジエチルエーテル溶液(1.6mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールを加えた後室温まで戻し、30分攪拌した。再度その反応液を冷却し、酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を10%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより無色固体として4-フェノキシベンジルアルコール(4.66g, 定量的)を得た。この4-フェノキシベンジルアルコールを用いて、製造例5と同様の反応を行い標記化合物(886mg)を薄茶色固体として得た。

【0171】

製造例7. 3-フェノキシベンジルアミン

製造例5と同様の手法を用いて、3-フェノキシベンジルアルコールから標記化合物を薄茶色固体として得た。

【0172】

製造例8. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミン

実施例3で合成したキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(2.67g, 7.25mmol)にトリフルオロ酢酸(5mL)およびチオアニソール(3滴)を加え、室温で14時間攪拌し、次いで50℃で4時間攪拌し、最後に70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(433mg, 22%)を無色固体として得た。

【0173】

製造例9. C-ビフェニル-3-イル-メチルアミン

窒素雰囲気下、3-シアノフェニルボロニックアシッド(1.0g, 6.81mmol)およびプロモベンゼン(1.07g, 6.81mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.393g, 0.341mmol)および炭酸セシウム(2.77g, 8.51mmol)を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、ビフェニル-3-カルボニトリル(821mg, 67%)を黄色固体として得た。

次に、氷水で冷却した水素化アルミニウムリチウム(0.435g, 11.5mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、得られたビフェニル-3-カルボニトリル(821mg, 4.58mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、メタノールおよび水(9:1)の混合溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトを用いて濾過を行い不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物(527mg, 63%)を茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

【0174】

製造例10. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド(500mg, 2.89mmol)および4-ベンジルオキシベンジルアミン(681mg, 2.89mmol)のジクロロメタン(2

5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.53 g, 3.47 mmol) およびトリエチルアミン (0.96 mL, 6.94 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (194 mg, 19%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.11(2H, s), 7.00-7.02(2H, m), 7.32-7.45(5H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.57-7.59(2H, m), 7.86(1H, brs), 8.11-8.14(1H, m), 8.19-8.21(1H, m), 8.26-8.28(1H, m), 8.38-8.39(1H, m), 9.00-9.01(1H, m).

#### 【0175】

##### 製造例 11. 4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド

6-アミノキノリン (500 mg, 3.47 mmol) および 4-ベンジルオキシベンゾイックアシッド (792 mg, 3.47 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.84 g, 4.16 mmol) およびトリエチルアミン (0.58 mL, 4.16 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (218 mg, 18%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.16(2H, s), 7.08-7.10(2H, m), 7.36-7.47(6H, m), 7.65-7.68(1H, m), 7.89-7.91(1H, m), 7.97(1H, brs), 8.08-8.10(1H, m), 8.15-8.17(1H, m), 8.49-8.50(1H, m), 8.84-8.86(1H, m).

#### 【0176】

##### 製造例 12. 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン

4-シアノフェノール (3.0 g, 25.2 mmol) および 3-フルオロベンジルプロミド (3.1 mL, 25.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.71 g, 63.0 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (5.31 g, 93%) を無色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (1.25 g, 133.0 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾニトリル (218 mg, 0.615 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で19時間撹拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、氷冷下30分撹拌した。その溶液をセライトを用いて濾過し、不溶物を取り除いた。ろ液を分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1.33 g, 44%) を黄色固体として得た。これ以上精製することなく、次の反応に用いた。

#### 【0177】

##### 製造例 13. イソキノリン-6-カルボキシリックアシッド

氷冷した濃硫酸 (360 g) に五酸化二リン (40 g) を加えて調製した溶液に、氷冷した濃硫酸 (20 g) に (4-プロモベンジリデン)-(2,2-ジエトキシエチル) アミン (4-プロモベンズアルデヒドより, J. Org. Chem., vol.48, 3344-3346 (1983) に記載の方法で合成した。) (51.4 g, 0.189 mmol) を加えて調製した溶液を氷冷下に加え、160℃で2時間撹拌した。反応液を徐々に0℃まで冷却し、セライトを用いて濾過し、ろ液を炭酸ナトリウムで中和した。その溶液をさらにセライトを用いて濾過し、そのろ液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、6-プロモイソキノリン (482 mg, 1.2%) を橙色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、6-プロモイソキノリン (382 mg, 1.84 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.8 mL) 溶液にジンク シアニド (431 mg, 3.67 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (42 mg)

g, 0.0367 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌した。さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (42 mg, 0.0367 mmol) を加え、100℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、イソキノリン-6-カルボニトリル(234 mg, 83%)を黄色固体として得た。

最後に、イソキノリン-6-カルボニトリル(51 mg, 0.331 mmol)をジエチレングリコール(1.0 mL)に溶解し、水酸化カリウム(9 mg, 0.166 mmol)を加え、160℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、析出した固体を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより標記化合物(12 mg, 21%)を黄色固体として得た。

#### 【0178】

##### 製造例 14. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド

5-アミノ-2-クロロピリジン(10 g, 0.078 mol) およびオキザルアセティックアシッド ジエチルエステル(14.7 g, 0.078 mol)を90℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルを加え、析出した黄色固体を濾過により取り除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4.8 g, 21%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(6-クロロピリジン-3-イルアミノ)-ブト-2-エンジオイックアシッド ジエチルエステル(4.8 g, 16.1 mmol)をDowtherm A(ダウサーム A; 商標)(300 mL)に加え、210℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、ヘキサンを加え析出した固体を集め、ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.38 g, 34%)を薄茶色固体として得た。

得られた6-クロロ-4-ヒドロキシ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(502 mg, 1.99 mmol)にチオニルクロリド(10 mL)を加え、加熱還流下、7時間攪拌した。過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、4, 6-ジクロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(522 mg, 97%)を薄茶色固体として得た。窒素雰囲気下、得られた固体の一部(200 mg, 0.738 mmol)をジメチルスルホキシド(30 mL)に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(171 mg, 0.148 mmol)およびギ酸ナトリウム(251 mg, 3.69 mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル系)で精製し、[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド エチルエステル(49 mg, 33%)を無色固体として得た。

得られた固体をメタノール(1.0 mL)に溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液(0.3 mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、1 N塩酸を用いて、pHを3から4に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物(29 mg, 69%)を白色固体として得た。

#### 【0179】

##### 製造例 15. C-(4-フェノキシピリジン-2-イル)-N-メチルアミン

4-フェノキシピリジン(3.0 g, 17.5 mmol)のジクロロメタン(500 mL)溶液に、氷冷下3-クロロパーベンゾイックアシッド(5.18 g, 21.0 mmol)を加え、22時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で10分攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-フェノキシピリジン N-オキシド(3.3 g, 定量的)を淡黄色固体として得た。

得られた固体 (3.3 g, 17.6 mmol) をアセトニトリル (18 mL) に溶解し、トリメチルシリルシアニド (6.6 mL, 52.8 mmol) とトリエチルアミン (4.9 mL, 35.2 mmol) を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系=4:1) で精製し、4-フェノキシピリジン-2-カルボニトリル (2.5 g, 73%) を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (725 mg, 19.1 mmol) のテトラヒドロフラン (6.0 mL) 溶液に、得られた4-フェノキシピリジン-2-カルボニトリルの一部 (1.5 g, 7.65 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で15時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (730 mg, 48%) を薄茶色油状物として得た。このものをこれ以上精製することなく、次の反応に用いた。

【0180】

製造例 16. 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例 4 と同様の手法を用いて、3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルプロミド (944 mg, 3.36 mmol) から標記化合物 (790 mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

【0181】

製造例 17. 3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルアミン

3-(4-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド (5.0 g, 21.9 mmol) のメタノール (35 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.86 g, 22.8 mmol) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) に溶解した溶液を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸にて中和した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより (3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール (5.3 g, 定量的) を無色油状物として得た。

得られた (3-(4-メトキシフェノキシ)-フェニル)-メタノール (2.0 g, 8.73 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.81 mL, 10.5 mmol) およびトリエチルアミン (1.46 mL, 10.5 mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することによりメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルエステル (2.4 g, 89%) を薄茶色油状物として得た。

次に、製造例 4 と同様の手法を用いて、得られたメタンスルホニックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)ベンジルエステル (2.4 g, 7.78 mmol) から標記化合物 (859 mg, 89%) を淡黄色固体として得た。

【0182】

製造例 18. 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン

製造例 17 と同様の手法により、3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (5.01 g, 18.8 mmol) から標記化合物 (2.63 g) を茶色油状物として得た。

【0183】

製造例 19. 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン

3-フルオロフェノール (500 mg, 4.46 mmol) および 3-フルオロベンズニトリル (540 mg, 4.46 mmol) のジメチルスルホキシド (1.0 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (500 mg, 4.46 mmol) を加え、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系=4:1) で精製し、3-(3-フルオロ

ーフェノキシ)ーベンゾニトリル (313 mg, 33%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (139 mg, 3.68 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に、得られた 3- (3-フルオローフェノキシ)ーベンゾニトリル (313 mg, 1.47 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で 10 分攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (285 mg, 89%) を黄色油状物として得た。

#### 【0184】

##### 製造例 20. 4- (フラン-2-イルメトキシ)ーベンジルアミン

4-シアノフェノール (2.0 g, 16.8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (6.6 g, 25.2 mmol)、フルフリルアルコール (1.65 g, 16.8 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (3.97 mL, 25.2 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製、得られた粗精製物をさらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、4-フラン-2-イルメトキシ)ーベンゾニトリル (106 mg, 3%) を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (50 mg, 1.33 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) 溶液に、得られた 4-フラン-2-イルメトキシ)ーベンゾニトリル (106 mg, 0.532 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (76 mg, 70%) を黄色固体として得た。

#### 【0185】

##### 製造例 21. 4- (チオフエン-2-イルメトキシ)ーベンジルアミン

2-チオフエンメタノール (2.0 g, 17.5 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、氷冷下、メタンスルホンクロリド (1.63 mL, 21.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.93 mL, 21.0 mmol) を加え、13 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去することによりメタンスルホンニックアシッド 2-チオフエン-2-イルメチルエステル (2.4 g) を茶色油状物として得た。

次に、得られたメタンスルホンニックアシッド 2-チオフエン-2-イルメチルエステル (2.4 g, 12.6 mmol) および p-シアノフェノール (1.50 g, 12.6 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.35 g, 32.5 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、4- (チオフエン-2-イルメトキシ)ーベンゾニトリル (1.88 g) を白色固体として得た。

さらに、水素化アルミニウムリチウム (220 mg, 5.80 mmol) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、得られた 4- (チオフエン-2-イルメトキシ)ーベンゾニトリル (500 mg, 2.32 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (415 mg, 82%) を無色固体として得た。

#### 【0186】

##### 製造例 22. 4- (チオフエン-3-イルメチル)ーベンジルアミン



製造例 21 と同様の手法により、3-チオフェンメタノールから標記化合物 (419 mg) を薄茶色固体として得た。

【0187】

製造例 23. 4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンズニトリル

4-ブロモベンズニトリル (500 mg, 2.75 mmol) および S-(1-フェニル-エトキシ)- $\alpha$ -フェニルエチルアルコール (403 mg, 3.30 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (220 mg, 5.49 mmol; 60% in oil)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (38 mg, 0.0413 mmol) および 2, 2-ビス (ジ-*p*-トリルフォスフィノ)-1, 1-ビナフチル (67 mg, 0.099 mmol) を加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンズニトリル (159 mg, 26%) を無色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (68 mg, 1.78 mmol) のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 溶液に、得られた 4-(1-フェニル-エトキシ)-ベンズニトリル (159 mg, 0.712 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を氷冷下に加え、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、メタノールおよび水 (9:1) の混合溶媒を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去することにより標記化合物 (172 mg, 定量的) を黄色油状物として得た。

【0188】

製造例 24. C-(6-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン

2, 6-ジブロモピリジン (20 g, 84.4 mmol) およびフェノール (7.94 g, 84.4 mmol) のジメチルスルホキシド (200 mL) 溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (9.47 g, 84.4 mmol) を加え、160℃で7時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン (19.6 g, 93%) を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、得られた 2-ブロモ-6-フェノキシ-ピリジン (1.0 g, 4.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液にジンク シアニド (940 mg, 8.0 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (924 mg, 0.8 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (524 mg, 67%) を白色固体として得た。

さらに、得られた 6-フェノキシ-ピリジン-2-カルボニトリル (100 mg, 0.51 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下 (1 気圧)、室温で24時間振盪した。触媒を濾過により除去し、ろ液を濃縮することにより標記化合物 (65 mg, 64%) を無色油状物として得た。

【0189】

製造例 25. C-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル (1.79 g, 11.6 mmol) および 3-ブロモフェノール (2.00 g, 11.6 mmol) のジメチルスルホキシド (22 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.76 g, 12.8 mmol) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ



ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、5-（3-ブロモフェノキシ）-チオフェン-2-カルボニトリル（2.00 g, 62%）を黄色油状物として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（204 mg, 5.39 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液に、得られた5-（3-ブロモフェノキシ）-チオフェン-2-カルボニトリル（1.01 g, 3.59 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液を加え、室温で2時間攪拌した。その後、水素化アルミニウムリチウム（68 mg, 1.80 mmol）を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物と脱プロモ体の混合物（740 mg）を薄茶色油状物として得た。この混合物は精製分離ができないので、精製することなく次の反応に用いた。

#### 【0190】

#### 製造例 26. C-（5-（3-ベンジルオキシフェノキシ）-チオフェン-2-イル）-メチルアミン

レゾルシノール（10 g, 90.8 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 mL）溶液に、炭酸カリウム（12.6 g, 90.8 mmol）およびベンジルプロミド（10.8 mL, 90.8 mmol）を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル系）で精製し、3-ベンジルオキシフェノール（6.0 g, 33%）を薄茶色油状物として得た。

得られた3-ベンジルオキシフェノール（2.6 g, 13.0 mmol）および5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル（2.0 g, 13.0 mmol）のジメチルスホキシド（25 mL）溶液に、炭酸カリウム（1.98 g, 14.0 mmol）を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、5-（3-ベンジルオキシフェノキシ）-チオフェン-2-カルボニトリル（110 mg, 2.8%）を薄茶色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム（27 mg, 0.716 mmol）のテトラヒドロフラン（2.0 mL）溶液に、上記で得られた5-（3-ベンジルオキシフェノキシ）-チオフェン-2-カルボニトリル（110 mg, 0.358 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物（80 mg, 72%）を赤色固体として得た。この化合物は精製することなく、次の反応に用いた。

#### 【0191】

#### 製造例 27. ナトリウム 4-（（（2-アミノピリジン-3-カルボニル）-アミノ）-メチル）-フェノレート

4-ヒドロキシベンズアルデヒド（10 g, 81.9 mmol）のメタノール（45 mL）溶液に、ラネーニッケル（3 g）および7 Nアンモニア水溶液（45 mL）を加え、水素雰囲気下（1気圧）、室温で21時間攪拌した。反応液をセライト濾過して触媒を除去し、ろ液を濃縮し、4-アミノメチルフェノール（10 g、定量的）を薄緑色固体として得た。

次に、2-アミノニコチン酸（3.0 g, 21.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液を氷水で冷却し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（3.51 g, 26 mmol）、（3-ジメチルアミノプロピル）-エチルカルボジイミド（4.04 g, 26 mmol）および得られた4-アミノメチルフェノール（3.0 g, 21.7 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を加え、その温度で18時間攪拌した。反応液を食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、NHシリカゲルを用いて濾過を

行い、ろ液を濃縮した。残渣をメタノール (90 mL) に溶解し、1 N水酸化ナトリウム (17.8 mL, 17.8 mmol) を加え、室温で1時間半撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標記化合物 (5.66 g) を淡黄色固体として得た。

【0192】

製造例 28. (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウム *tert*-ブトキシド (7.44 g, 77.4 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.38 g, 0.415 mmol) および *rac*-2,2-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル (0.172 g, 0.277 mmol) の混合物に、4-プロモベンゾニトリル (10 g, 55.3 mmol) およびベンジルアミン (11.8 g, 0.11 mol) のトルエン (100 mL) 溶液を加え、80℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、4-ベンジルアミノベンゾニトリル (11.1 g, 96%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (911 mg, 24.0 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-ベンジルアミノベンゾニトリル (2.0 g, 9.61 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (2.0 g, 定量的) を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

【0193】

製造例 29. (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン

窒素雰囲気下、ナトリウム *tert*-ブトキシド (7.44 g, 77.4 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.38 g, 0.415 mmol) および *rac*-2,2-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル (0.172 g, 0.277 mmol) の混合物に、4-プロモベンゾニトリル (10 g, 55.3 mmol) およびベンジルアミン (6.5 mL, 0.11 mol) のトルエン (100 mL) 溶液を加え、80℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで戻した後、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、4-フェニルアミノベンゾニトリル (6.7 g, 63%) を黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (1.17 g, 30.9 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-フェニルアミノベンゾニトリル (2.0 g, 10.3 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で22時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより標記化合物 (2.0 g, 98%) を橙色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

【0194】

製造例 30. (4-アミノメチルベンジル)-フェニルアミン

4-シアノベンズアルデヒド (10 g, 76.3 mmol) およびアニリン (4.48 mL, 76.3 mmol) のテトラヒドロフラン (370 mL) 溶液に、酢酸 (21.9 mL, 0.383 mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32.3 g, 0.153 mol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル (5.1 g, 32%) を淡黄色固体として得た。

次に、水素化アルミニウムリチウム (0.91 g, 24 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、得られた4-フェニルアミノメチルベンゾニトリル (2.0 g, 9.61 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留

去することにより標記化合物 (1.98 g, 97%) を黄色油状物として得た。この化合物は精製することなく、次の反応へ用いた。

【0195】

製造例 31. 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (2 g, 13 mmol)、3-フルオロフェノール (1.75 g, 15.6 mmol) および炭酸カリウム (3.6 g, 26 mmol) をジメチルスルホキシド (15 mL) に懸濁し、室温で 16 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、標記化合物 (670 mg, 3.1 mmol, 23.5%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.83 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.08–7.26 (2H, m), 7.18–7.24 (1H, m), 7.49 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

【0196】

製造例 32. C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 31 に記載の 5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル (670 mg, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (460 mg, 12 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を NH シリカゲルで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (570 mg, 2.42 mmol, 80.7%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.66–6.70 (1H, m), 6.88–6.99 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ).

【0197】

製造例 33. C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (0.80 g, 5.2 mmol)、フェノール (1.0 g, 10.4 mmol) および炭酸カリウム (2.2 g, 15.6 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に懸濁し、室温で 15.5 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を 3 回行った。有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製し、5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル (720 mg, 3.6 mmol, 69.2%) を無色油状物として得た。

この油状物のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (540 mg, 14.4 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 4 : 1) にて精製し、標記化合物 (570 mg, 2.8 mmol, 77.2%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.34 (2H, brs), 3.78–3.82 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.65–6.68 (1H, m), 7.04–7.14 (3H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

【0198】

製造例 34. 5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (1.5 g, 9.7 mmol)、フェノール (1.8 g, 19.4 mmol) および炭酸カリウム (4.0 g, 29.1 mmol) をジメチルスルホキシド (20 mL) に懸濁し、60℃で 50 分攪拌し、さらに室温で終夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を 4 回行った後、有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサンついでヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 ついで 10 : 1) にて精製し、標記化合物 (1.4 g, 7.0 mmol, 72.1%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.23–7.31 (3H, m), 7.42–7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

【0199】

製造例 35. C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 34 に記載の 5-フェノキシチオフエン-2-カルボニトリル (1.4 g, 7.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (1.1 g, 28 mmol) を加え、室温で 25 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その混合溶液をセライトろ過し、さらに有機層を分配した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (1.29 g, 6.3 mmol, 89.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92 (2H, brs), 3.74-3.80 (2H, m), 6.46 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.62-6.66 (1H, m), 7.02-7.14 (3H, m), 7.32-7.39 (2H, m).

【0200】

製造例 36. 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (2.0 g, 13 mmol)、4-フルオロフェノール (2.9 g, 26 mmol) および炭酸カリウム (5.4 g, 39 mmol) をジメチルスルホキシド (30 mL) に懸濁し、60℃で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層の水洗を 2 回行った後、有機層を NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) にて精製し、標記化合物 (3.7 g, 4-フルオロフェノールを含む) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.68-6.76 (2H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m).

【0201】

製造例 37. C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 36 に記載の 5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルボニトリル (4-フルオロフェノールを含む) (3.7 g) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (1.3 g, 34 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル: メタノール = 4:1) で精製し、標記化合物 (1.2 g, 5.4 mmol) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (2H, brs), 3.75-3.80 (2H, m), 6.44-6.48 (1H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m).

【0202】

製造例 38. 5-m-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル

製造例 36 と同様の手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (1.0 g, 6.5 mmol) および 3-メチルフェノール (1.4 g, 13 mmol) から標記化合物 (960 mg, 4.47 mmol, 68.7%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 6.73 (1H, dd,  $J=0.8, 4.0\text{Hz}$ ), 7.03-7.06 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=0.8, 4.0\text{Hz}$ ).

【0203】

製造例 39. C-(5-m-トリルオキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例 37 と同様の手法により、製造例 38 に記載の 5-m-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル (960 mg, 4.47 mmol) から標記化合物 (900 mg, 4.10 mmol, 91.7%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03 (2H, brs), 2.34 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ).

【0204】

製造例 40. 5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル

製造例 36 と同じ手法により、5-ニトロチオフエン-2-カルボニトリル (1.0 g, 6.5 mmol) および 4-メチルフェノール (1.4 g, 13 mmol) から標記化合物 (1.0 g, 4.65 mmol, 71.5%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.30 (3H, s), 6.69-6.71 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 6.24-6.28 (2H, m), 7.15-7.78 (1H, m).

【0205】

製造例 4 1. C-(5-ポートリルオキシチオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 3 7 と同様の手法により、製造例 4 0 に記載の 5-ポートリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル (1.0 g, 4.65 mmol) から標記化合物 (780 mg, 3.56 mmol, 76.5%) を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.06 (2H, br), 2.22 (3H, s), 3.76 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=3.6Hz), 6.62 (1H, d, J=3.6Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.15-7.18 (2H, m).

【0206】

製造例 4 2. 2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

窒素気流下、2-(4-ブロモチオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (1.0 g, 4.3 mmol)、3-フルオロフェノール (0.95 g, 8.6 mmol)、2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (0.078 g, 0.43 mmol)、塩化銅 (I) (0.21 g, 2.7 mmol) および炭酸セシウム (2.8 g, 8.6 mmol) を N-メチルピロリドン (10 mL) に懸濁し、120℃で 4.5 時間攪拌した。その懸濁液に 2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (0.12 g, 0.65 mmol) を追加し、140℃でさらに 8 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗した。有機層に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し NH シリカゲルに反応物を吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=30:1) で精製し、標記化合物 (280 mg, 1.05 mmol, 24.4%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.88-3.96 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 5.98 (1H, s), 6.82-6.88 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.04-7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0Hz), 7.35-7.42 (1H, m).

【0207】

製造例 4 3. 4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルバルデヒド

製造例 4 2 に記載の 2-(4-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (280 mg, 1.05 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液にクエン酸水溶液 (10 mL) 加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物 (210 mg, 0.95 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.88-7.03 (3H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.6Hz), 7.88 (1H, d, J=1.6Hz), 9.86 (1H, s).

【0208】

製造例 4 4. (C-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 4 3 に記載の 4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-カルバルデヒド (210 mg, 0.95 mmol) を 7 N アンモニア/メタノール (30 mL) に溶解し、ラネーニッケル (500 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 19 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して、ラネーニッケルを除き、濾液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去しシリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=4:1) で精製し、標記化合物 (70 mg, 0.32 mmol) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.11 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.33-7.41 (1H, m).

## 【0209】

製造例 45. 2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

-75℃から-70℃に冷却した2-(5-プロモチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(1.8g, 7.7mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.6Nヘキサン溶液、3.3mL、8.47mmol)を滴下し、30分攪拌した。その反応液に4-フルオロベンジルブロミド(1.1mL, 8.47mmol)を、-70℃以下に保ちながら滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1ついで10:1)で精製し、標記化合物(560mg, 2.04mmol, 26.4%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.84-3.98 (4H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

## 【0210】

製造例 46. 5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 45に記載の2-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(560mg, 2.04mmol)のメタノール(20mL)溶液にクエン酸水溶液(20mL)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、標記化合物(460mg, 2.09mmol)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.22 (2H, s), 7.08-7.18 (3H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.83-7.87 (1H, m), 9.79 (1H, s).

## 【0211】

製造例 47. C-(5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)メチルアミン

製造例 46に記載の5-(4-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(460mg, 2.09mmol)に7Nアンモニア/メタノール(30mL)およびラネーニッケル(500mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、標記化合物(70mg, 0.316mol, 15.1%)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.20 (2H, brs), 3.78 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.58-6.80 (2H, m), 7.00-7.38 (4H, m).

## 【0212】

製造例 48. 5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒド

-75℃から-70℃に冷却した2-フラン-2-イル-[1,3]ジオキソラン(5g, 36mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、n-ブチルリチウム(2.44Nヘキサン溶液、15mL、39.6mmol)を滴下し、1時間攪拌した。その溶液にベンジルブロミド(4.7mL, 39.6mmol)を-75℃から-70℃で滴下した。滴下終了後、冷浴を取り除き徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加えて減圧留去して反応混合物を吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1ついで6:1)で精製し、2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8g, 16.5mmol, 45.9%)を黄色油状物として得た。

得られた2-(5-ベンジルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(3.8g, 16.5mmol)をメタノール(15mL)、テトラヒドロフラン(10mL)および2N塩酸(15mL)の混合溶液に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(2.5g, 13mmol)を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.09 (2H, s), 6.45–6.48 (1H, m), 7.20–7.35 (5H, m), 7.45 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.46 (1H, s).

【0213】

製造例 49. 2-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例 45 と同様の手法で、ベンジルプロミドから標記化合物 (520 mg, 2.1 mmol, 41.4%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84–3.90 (2H, m), 3.90–3.98 (2H, m), 4.08 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.75–6.78 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.18–7.32 (5H, m).

【0214】

製造例 50. 5-ベンジル-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 46 と同様の手法で、製造例 49 に記載の 2-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (520 mg, 2.1 mmol) から標記化合物 (不純物を含む、460 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.34 (5H, m), 7.85 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.79 (1H, s).

【0215】

製造例 51. C-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 47 と同様の手法で、製造例 50 に記載の 5-ベンジル-チオフェン-2-カルバルデヒド (不純物を含む、460 mg, 2.27 mmol) から標記化合物 (270 mg) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (2H, brs), 3.75 (2H, s), 4.01 (2H, s), 6.65–6.72 (2H, m), 7.15–7.30 (5H, m).

【0216】

製造例 52. 2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

2-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (7.0 g, 30 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に、 $-75^\circ\text{C}$  から  $-68^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (2.6 N ヘキサン溶液、15.6 mL, 39 mmol) を滴下し、20 分攪拌した。その反応液に 3-クロロベンジルプロミド (4.3 mL, 33 mmol) を、 $-75^\circ\text{C}$  から  $-68^\circ\text{C}$  で滴下し、20 分攪拌した。冷浴を取り除き、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (1.6 g, 5.7 mmol, 19.0%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.82–4.00 (4H, m), 4.11 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78–6.80 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.19–7.36 (4H, m).

【0217】

製造例 53. 5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 52 に記載の 2-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (1.6 g, 5.7 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液にクエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (1.2 g, 5.08 mmol, 89.2%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.40 (4H, m), 7.86 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, s).

【0218】

製造例 54. C-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 53 に記載の 5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (



1. 2 g, 5.08 mmol) の 7N アンモニア/メタノール (40 mL) 溶液に、ラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、そのろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/水で酢酸エチル:メタノール=5:1) で精製して、標記化合物 (740 mg, 3.12 mmol, 61.4%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.94 (2H, brs), 3.76 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.69–6.72 (2H, m), 7.18–7.34 (4H, m).

【0219】

製造例 55. 5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

4-クロロフェノール (4.4 g, 33.6 mmol) のジメチルスルホキシド (30 mL) 溶液に水素化ナトリウム (1.34 g, 33.6 mmol, 60% in oil) を加え、室温で 10 分攪拌した。その反応液に 5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド (4.0 g, 28 mmol) を加え、室温で 5 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 6 回水洗した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10:1) で精製して、標記化合物 (3.3 g, 14.9 mmol, 53.0%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.89–5.93 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 9.35–9.38 (1H, m).

【0220】

製造例 56. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 47 と同様の手法により、製造例 55 に記載の 5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (2.3 g, 10.3 mmol) から標記化合物 (200 mg, 0.90 mmol, 8.7%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.56 (2H, s), 5.73 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.18 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.03–7.08 (2H, m), 7.40–7.45 (2H, m).

【0221】

製造例 57. 5-フェノキシフラン-2-カルバルデヒド

製造例 55 と同様の手法により、フェノール (3.2 g, 33.6 mmol) および 5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド (4.0 g, 28 mmol) から標記化合物 (2.3 g, 12.2 mmol, 43.5%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.85 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.33 (3H, m), 7.45–7.50 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.34 (1H, s).

【0222】

製造例 58. C-(5-フェノキシフラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 47 と同様の手法により、製造例 57 に記載の 5-フェノキシフラン-2-カルバルデヒド (1.0 g, 5.3 mmol) から標記化合物 (250 mg, 1.32 mmol, 24.9%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.98 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.67 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.16–6.18 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m).

【0223】

製造例 59. 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 55 と同様の手法により、3-フルオロフェノール (1.9 g, 16.8 mmol) および 5-ニトロフラン-2-カルバルデヒド (2.0 g, 14 mmol) から標記化合物 (1.5 g, 7.3 mmol, 52.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.97–6.00 (1H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.48–7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.37 (1H, s).

【0224】

製造例 60. (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール



製造例 59 に記載の 5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (1.5 g, 7.3 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (280 mg, 7.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 回水洗し、有機層をシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 (1.5 g, 7.2 mmol) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.29 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.78-5.82 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40-7.46 (1H, m).

【0225】

製造例 61. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

2-(5-ブromoチオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (3.0 g, 13 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、 $-75^\circ\text{C}$  から  $-69^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチリチウム (2.44 Nヘキサン溶液、6.4 mL, 16.9 mmol) を滴下し、17 分攪拌した。その反応液に 3-フルオロベンジルプロミド (1.7 mL, 14.3 mmol) を、 $-75^\circ\text{C}$  から  $-69^\circ\text{C}$  で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製し、標記化合物 (478 mg, 1.81 mmol, 13.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.82-4.00 (4H, m), 4.13 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 7.00-7.10 (4H, m), 7.30-7.37 (1H, m).

【0226】

製造例 62. 5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 61 に記載の 2-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (670 mg, 2.53 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、飽和クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、標記化合物 (485 mg, 2.2 mmol, 87.0%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 7.03-7.18 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd,  $J=1.6, 3.6\text{Hz}$ ), 9.80 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

【0227】

製造例 63. 2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例 45 と同様の方法により、2-フラン-2-イル-[1, 3]ジオキソラン (5.0 g, 36 mmol) および 3-クロロベンジルプロミド (5.2 mL, 39.6 mmol) から標記化合物 (1.34 g, 5.07 mmol, 14.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.84-4.02 (6H, m), 5.76 (1H, s), 6.10-6.12 (1H, m), 6.41 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.20 (1H, m), 7.26-7.36 (3H, m).

【0228】

製造例 64. 5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 46 と同様の手法により、製造例 63 に記載の 2-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (1.34 g, 5.07 mmol) から標記化合物 (1.03 g, 4.68 mmol, 82.1%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.11 (2H, s), 6.48-6.51 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 9.46-9.49 (1H, m).

【0229】

製造例 65. C-(5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 47 と同様の手法により、製造例 64 に記載の 5-(3-クロロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド (1.03 g, 4.68 mmol) から標記化合物 (690 mg, 3.12 mmol, 66.6%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.90 (2H, brs), 3.57 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m).

【0230】

製造例 66. 1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (1 g, 6.25 mmol) にベンジルアミン (540 mg, 5.00 mmol) と酢酸 (10 mL) を加え、90°C で 20 分攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で 1 回、水で 2 回洗浄し、シリカゲルを敷いたガラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去し、標記化合物 (800 mg, 4.3 mmol, 68.8%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.24-7.37 (5H, m), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0, 2.0\text{Hz}$ ), 9.63 (1H, s).

【0231】

製造例 67. 1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、製造例 66 に記載の 2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (2.6 g, 16 mmol) および 3-フルオロベンジルアミン (2.0 g, 16 mmol) とから標記化合物 (2.33 g, 11.4 mmol, 71.7%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.20 (2H, s), 6.44-6.48 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.63 (1H, s).

【0232】

製造例 68. C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例 67 に記載の 1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.0 g, 4.9 mmol) に 7 N アンモニア/メタノール (40 mL) および ラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 18 時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、ろ液に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 ついで 1:1 ついで酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (530 mg, 2.5 mmol, 53.0%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.50 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.69-6.74 (1H, m), 6.92-7.10 (3H, m), 7.32-7.38 (1H, m).

【0233】

製造例 69. 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (2.0 g, 12.5 mmol) と C-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルアミン (1.9 g, 12.5 mmol) とから標記化合物 (2.0 g, 8.7 mmol, 69.8%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.04 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.42-6.45 (1H, m), 6.80-7.00 (4H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 9.61 (1H, s).

【0234】

製造例 70. C-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール

ー3-イル)ーメチルアミン

製造例 68 と同様の手法により、製造例 69 に記載の 1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (2.0 g, 8.7 mmol) から標記化合物 (1.5 g, 6.5 mmol, 74.7%) を淡緑色油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.37 (2H, brs), 3.48 (2H, brs), 4.87 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.95 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.6Hz).

【0235】製造例 71. 1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (1.0 g, 6.25 mmol) およびフェネチルアミン (600 mg, 5.0 mmol) から標記化合物 (840 mg, 4.2 mmol, 84%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.03 (2H, t, J=7.2Hz), 4.19 (2H, t, J=7.2Hz), 6.38-6.42 (1H, m), 6.37-6.82 (1H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 9.57 (1H, s).

【0236】製造例 72. 1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (3.0 g, 19 mmol) およびO-ベンジルヒドロキシルアミン (2.3 g, 19 mmol) から標記化合物 (500 mg, 2.5 mmol, 13.1%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.24 (2H, s), 6.35-6.48 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 9.55 (1H, s).

【0237】製造例 73. (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)ーメタノール

製造例 72 に記載の 1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (500 mg, 2.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.97 mmol) を加え、室温で 10 分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (168 mg, 0.828 mmol, 33.1%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 4.60 (1H, t, J=5.6Hz), 5.10 (2H, s), 5.78-5.81 (1H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.37-7.42 (5H, m).

【0238】製造例 74. (5-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)メチルアミン (400 mg, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (870 mg, 2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) を加え、60℃で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)メチルニコチナミド (270 mg, 0.79 mmol, 43.9%) を得た。

得られた 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イ

ル) -メチルニコチナミド (270 mg, 0.79 mmol) に *tert*-ブチルジカルボネート (210 mg, 0.94 mmol) および *tert*-ブチルアルコール (15 mL) を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応溶液に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 1 : 1) で精製し、標記化合物 (250 mg, 0.54 mmol, 68.3%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55-6.59 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.88-7.00 (3H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, s), 9.14 (1H, t, J=5.6Hz), 10.1 (1H, s).

#### 【0239】

製造例 75. (5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-メチル-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

製造例 74 に記載の (5-((5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル (125 mg, 0.27 mmol) とヨウ化メチル (43 mg, 0.29 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (12 mg, 0.29 mmol, 60% in oil) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 ついで 2 : 1) で精製し、標記化合物 (87 mg, 0.19 mmol, 70.5%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 3.31 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.80 (1H, d, J=2.0Hz), 9.22 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0240】

製造例 76. (5-((5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチル-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル

6-アミノニコチン酸アシッド (340 mg, 2.4 mmol) および製造例 51 に記載の C-((5-ベンジルチオフエン-2-イル)-メチルアミン (450 mg, 2.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.1 g, 2.4 mmol) および トリエチルアミン (0.62 mL, 4.4 mmol) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル: メタノール = 10 : 1) にて精製し、6-アミノ-N-((5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (210 mg, 0.65 mmol, 29.5%) を得た。

次に、製造例 74 と同様の手法により、得られた 6-アミノ-N-((5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (210 mg, 0.65 mmol) から (5-((5-ベンジルチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバミックアシッド *tert*-ブチルエステル (120 mg, 0.28 mmol, 43.0%) を無色油状物として得た。

この油状物 (60 mg, 0.14 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (6.8 mg, 0.14 mmol, 60% in oil) および プロムアセトアミド (23 mg, 0.16 mmol) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル: 酢酸

エチル：メタノール＝20：1）で精製し、標記化合物（23mg, 0.047mmol, 33.5%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.43 (9H, s), 4.04 (2H, s), 4.49–4.54 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.94 (1H, s), 7.16–7.30 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.8Hz), 8.10–8.16 (1H, m), 8.68–8.73 (1H, m), 9.13 (1H, t, J=5.6Hz).

【0241】

製造例 77. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル) - (5-メチル-チオフェン-2-イル) - メタノール

2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (4.0g, 17mmol) のテトラヒドロフラン (50mL) 溶液に、-75℃から-70℃でn-ブチルリチウム (2.44Nヘキサン溶液、7.4mL, 17.9mmol) を滴下し、10分攪拌した。さらに反応液に5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド (2.4g, 18.7mmol) を、-75℃から-70℃で滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1ついで2：1)で精製し、標記化合物 (2.0g, 7.09mmol, 41.7%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 3.88–4.04 (4H, m), 5.95 (1H, s), 6.04–6.08 (1H, m), 6.43–6.46 (1H, m), 6.60–6.63 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, d, J=3.6Hz).

【0242】

製造例 78. 5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル) - チオフェン-2-カルバルデヒド

氷冷下、ヨウ化ナトリウム (6.4g, 42.6mmol) およびトリメチルシリルクロリド (4.6g, 42.6mmol) をアセトニトリル (100mL) に懸濁し、製造例 77 に記載の (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル) - (5-メチル-チオフェン-2-イル) - メタノール (2.0g, 7.09mmol) を滴下した。滴下終了後、反応液を徐々に室温に戻した。再度、氷冷した反応溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (10.6mL) およびチオ硫酸ナトリウム五水和物 (530mg, 2.13mmol) を水 (5mL) に溶かした溶液を加え、攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)で精製し、標記化合物 (790mg, 3.56mmol, 50.2%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.62–6.67 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 7.12–7.16 (1H, m), 7.85–7.90 (1H, m), 9.83 (1H, s).

【0243】

製造例 79. (5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル) - チオフェン-2-イル) - メタノール

製造例 78 に記載の 5-(5-メチル-チオフェン-2-イルメチル) - チオフェン-2-カルバルデヒド (790mg, 3.56mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (41mg, 1.06mmol) を加え、室温で10分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層をシリカゲルを敷いたグラスフィルターで濾過し、ろ液を減圧留去して、標記化合物 (640mg, 2.86mmol, 80.3%) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.36 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0Hz), 5.33 (1H, t, J=6.0Hz), 6.56–6.63 (1H, m), 6.66–6.76 (3H, m).

【0244】

製造例 80. (5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル) - (5-メチル-フラン-2-イル) - メタノール

製造例 77 と同様の手法のより、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]

ジオキソラン (4.0 g, 17 mmol) および 5-メチルフラン-2-カルバルデヒド (1.9 g, 17 mmol) から標記化合物 (4.2 g, 16 mmol) を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.22 (3H, s), 3.89-3.96 (2H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 5.83 (1H, d, J=4.8Hz), 5.96-6.02 (2H, m), 6.11-6.13 (1H, m), 6.22-6.24 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m).

【0245】

製造例 81. 5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

製造例 78 と同様の手法により、製造例 80 に記載の 5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-(5-メチルフラン-2-イル)-メタノール (4.2 g, 16 mmol) から標記化合物 (400 mg, 1.9 mmol, 11.8%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 4.24 (2H, s), 5.98-6.02 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=3.6Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 9.82 (1H, s).

【0246】

製造例 82. (5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例 79 と同様の手法により、製造例 81 に記載の 5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (400 mg, 1.9 mmol) から標記化合物 (210 mg, 1.0 mmol, 52.6%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=5.6Hz), 5.33 (1H, t, J=5.6Hz), 5.94-5.98 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.70-6.77 (2H, m),

【0247】

製造例 83. ベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール

製造例 77 と同様の手法により、2-(5-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (6.0 g, 26 mmol) および ベンゾフラン-2-カルバルデヒド (3.8 g, 26 mmol) から標記化合物 (7.2 g, 23.8 mmol, 91.5%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.88-4.06 (4H, m), 5.98 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2Hz).

【0248】

製造例 84. (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフェン)-メタノール

製造例 78 と同様の手法により、製造例 83 に記載の ベンゾフラン-2-イル-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-チオフェン-2-イル)-メタノール (3.0 g, 9.9 mmol) から標記化合物 (1.3 g, 5.4 mmol, 54.5%) を褐色油状物として得た。この油状物 (1.2 g) を用いて製造例 79 と同様の手法により標記化合物 (900 mg, 3.7 mmol, 68.5%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.32 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 5.36 (1H, t, J=5.6Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=3.2Hz), 6.83 (1H, d, J=3.2Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, d, J=7.2Hz).

【0249】

製造例 85. キノリン-6-カルボキシリクアシッド シアノメチル-アミド

キノリン-6-カルボキシリクアシッド (500 mg, 2.9 mmol) および アミノアセトニトリル塩酸塩 (320 mg, 3.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホ

ニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.5 g, 3.48 mmol) およびトリエチルアミン (1.2 mL, 8.7 mmol) を加え、60℃で10分攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (420 mg, 2.0 mmol, 68.9%) を淡褐色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.43 (2H, d, J=5.6Hz), 7.65 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18-8.22 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=1.2Hz), 9.02-9.05 (1H, m), 9.49 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0250】

製造例 86. 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

製造例 66 と同様の手法により、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (2.0 g, 12.5 mmol) およびアニリン (930 mg, 10 mmol) から標記化合物 (1.2, 7.0 mmol, 70%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.67-6.70 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.48-7.55 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 9.77 (1H, s).

## 【0251】

製造例 87. C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン

製造例 68 と同様の手法により、製造例 86 に記載の 1-フェニル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド (1.2 g, 7.0 mmol) から標記化合物 (580 mg, 3.37 mmol, 48.1%) を淡緑色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.58 (2H, s), 6.19-6.22 (1H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m).

## 【0252】

製造例 88. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ブロモフラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、C-(5-ブロモフラン-2-イル)-メチルアミン (700 mg, 4.0 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (700 mg, 4.0 mmol) から標記化合物 (1.0 g, 3.0 mmol, 75.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38-6.41 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.23 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0253】

製造例 89. (4-フェノキシベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル

製造例 7 に記載された 3-フェノキシベンジルアミン (0.5 g, 2.5 mmol) およびトリエチルアミン (0.35 mL, 2.5 mmol) をフェニルクロロホルメート (0.29 mL, 2.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮し、標記化合物 (0.7 g, 2.2 mmol, 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.24 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.87-7.49 (14H, m), 8.29 (1H, t, J=6.0 Hz).

## 【0254】

製造例 90. 3-アミノ-2-ブロモピリジン

2-ブロモ-3-ニトロピリジン (3 g, 15 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) および水 (5 mL) の混合溶液に溶解し、鉄粉 (1 g, 18 mmol) および塩化アンモニウム (2 g, 37 mmol) を加えて60℃から70℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標記化合物 (2.6 g, 15 mmol)



、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.47 (2H, brs), 7.07–7.09 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=2.0, 3.6\text{Hz}$ ).

【0255】

製造例 9 1. (2-プロモ-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例 9 0 に記載の 3-アミノ-2-プロモピリジン (1.4 g, 8.1 mmol) をピリジン (10 mL) に溶解し、氷冷下エチル クロロホルメート (0.93 mL, 9.7 mmol) を滴下して室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:4) で精製し、標記化合物 (0.56 g, 2.3 mmol, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, brs).

【0256】

製造例 9 2. (2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル

製造例 9 1 に記載の (2-プロモ-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル (395 mg, 1.6 mmol)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (20 mg, 0.028 mmol)、トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol)、ヨウ化銅 (I) (10 mg, 0.05 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (0.131 mL, 2.4 mmol) の混合物を封管に入れ、100℃にて 4 時間加熱した。反応終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物 (0.42 g, 1.6 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.24 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.88–7.96 (1H, m), 8.29 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, brs).

【0257】

製造例 9 3. 1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン

製造例 9 2 に記載の (2-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン-3-イル)カルバミックアシッド エチルエステル (0.42 g, 1.6 mmol) をエタノール (8 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (204 mg, 3 mmol) を加え、加熱還流下、1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた固体を溶媒 (ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2) で洗い、標記化合物 (0.12 g, 1 mmol, 63.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.50–6.54 (1H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=4.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.58–7.62 (1H, m), 7.72–7.76 (1H, m), 8.26–8.30 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

【0258】

製造例 9 4. 2-(2-シアノエチル) 3, 3-ジアミノプロペノイックアシッド エチルエステル

(1-エトキシホルムイミドイル) 1-アセティックアシッド エチルエステル塩酸塩 (50 g, 0.26 mol) をアンモニア-エタノール溶液 (300 mL; 室温にて、アンモニアガスをエタノールに飽和させて調製した) に懸濁し、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、析出した塩を濾去、そのろ液を室温にて 1/3 の量になるまで減圧濃縮した。このろ液に塩酸-メタノール (130 mL; 塩酸含有量 7.5%) を加え、減圧濃縮することにより 3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (40 g, 0.24 mol, 92%) を固体として得た。

得られた 3, 3-ジアミノ-アクリリックアシッド エチルエステル塩酸塩 (2.2 g



, 13.2 mmol) をテトラヒドロフラン (40 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (2 mL, 14.3 mmol) およびアクリロニトリル (1.2 mL, 19.3 mmol) を加え、6 時間加熱還流した。反応終了後、生じたトリエチルアミン塩酸塩を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物 (0.6 g, 3.3 mmol, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.42–2.49 (2H, m), 2.50–2.57 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.22 (2H, brs), 6.45 (2H, brs).

#### 【0259】

製造例 95. 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチン酸 エチルエステル

製造例 94 に記載の 2-(2-シアノエチル)-3, 3-ジアミノプロパノイックアシッド エチルエステル (0.55 g, 3 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液を水素化ナトリウム (208 mg, 5.2 mmol, 60% in oil) のテトラヒドロフラン (7 mL) 懸濁液に滴下し、加熱還流下、19 時間 20 分攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物の粗精製物 (0.188 g, 1 mmol, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.28–2.34 (2H, m), 2.46–2.52 (2H, m), 4.14 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

#### 【0260】

製造例 96. 2, 6-ジアミノ-ニコチン酸 エチルエステル

製造例 95 に記載の 2, 6-ジアミノ-4, 5-ジヒドロニコチン酸 エチルエステル (4.5 g, 24.6 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (5.6 g, 24.7 mmol) を加え、室温で 40 分攪拌した。次に反応液を濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して目的物の固体を得た。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して標記化合物 (3.1 g, 17.1 mmol, 69.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, brs), 5.82 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 【0261】

製造例 97. 2, 6-ジアミノ-ニコチン酸

製造例 96 に記載の 2, 6-ジアミノ-ニコチン酸 エチルエステル (2 g, 11 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。反応液を室温まで戻した後、エタノールを留去して濃縮し、残留物を氷冷し、1 N 塩酸で中和した。析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して標記化合物 (1.72 g, 11 mmol, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.70 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.31 (2H, brs), 6.58–7.12 (1H, brs), 7.62 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 【0262】

製造例 98. 2, 6-ジアミノ-5-ヨード-ニコチン酸 エチルエステル

製造例 96 に記載の 2, 6-ジアミノ-ニコチン酸 エチルエステル (1.4 g, 7.7 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に N-ヨードスクシンイミド (2.09 g, 9.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム五水和物の飽和水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製して標記化合物 (0.84 g, 2.7 mmol, 35.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, brs), 8.23 (1H, s).

#### 【0263】

製造例 99. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックア

シッド エチルエステル

エトキシアセチレン (0.7 mL, 4.0%ヘキサン溶液, 2.83 mmol) に氷冷下 カテコールボラン (2.7 mL, 1Mテトラヒドロフラン溶液, 2.7 mmol) を滴下し、1時間室温にて攪拌した。さらに70℃で加熱して2時間攪拌し、室温に戻した。この反応液に製造例98に記載の2, 6-ジアミノ-5-ヨード-ニコチン酸シッド エチルエステル (415 mg, 1.35 mmol) のテトラヒドロフラン (5.5 mL) 溶液、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (48 mg, 0.042 mmol) および水酸化ナトリウム (160 mg, 4 mmol, 粉末) を加え、加熱還流下、7時間30分攪拌した。再び反応液を室温にもどし、2N塩酸 (4.7 mL, 9.4 mmol) を加えて60時間室温にて攪拌した。反応終了後、反応液を留去してジエチルエーテルを用いて分液を行った。水層を分取して氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (97 mg, 0.47 mmol, 35%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 6.28-6.42(3H, m), 6.99-7.02(1H, m), 8.49(1H, s), 9.19(1H, brs).

**【0264】**

製造例100. 2-シアノ-3-ヒドロキシ-アクリル酸 エチルエステル カリウム塩  
シアノ酢酸 エチルエステル (13.2 g, 117 mmol) およびギ酸 エチルエステル (30 g, 405 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液をカリウムエトキシド (9.8 g, 116 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取、乾燥して標記化合物 (18 g, 100 mmol, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.96 (2H, q, J=7.2 Hz), 9.18 (1H, s).

**【0265】**

製造例101. 1-(ピロリジノ)-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン

製造例100に記載の2-シアノ-3-ヒドロキシ-アクリル酸 エチルエステル カリウム塩 (18 g, 0.1 mol) をジクロロメタン (80 mL) に溶解し、5塩化リン (20.9 g, 0.1 mol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタンを留去して得られた残渣を減圧蒸留に付し、エチル (クロロメチレン) シアノアセテート (9.5 g, 56 mmol) を得た。

得られたエチル (クロロメチレン) シアノアセテート (9.5 g, 56 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を1-ピロリジノシクロペンテン (10.2 g, 74 mmol) およびトリエチルアミン (10 mL, 72 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液に-20℃から-25℃で攪拌しながら滴下した。室温で50分攪拌し、水 (20 mL) を加えてさらに5分攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (6 g, 23 mmol, 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76-1.86 (2H, m), 1.86-2.04 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.60-3.71 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2Hz), 7.97 (1H, brs).

**【0266】**

製造例102. 1-アミノ-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン

製造例101に記載の1-アミノ-2-(2-カルベトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン (6 g, 23 mmol) をアンモニアで飽和させたエタノール (75 mL, アンモニアガスを用いて室温にて飽和させた) に溶解し、室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮して標記化合物 (4.8 g, 23 mmol, 定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74-1.83 (2H, m)

, 2.48-2.54 (2H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 8.09-8.47 (1H, brs).

【0267】

製造例 103. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例 102 に記載の 1-アミノ-2- (2-カルボエトキシ-2-シアノエチレン) シクロペンテン (0.8 g, 3.9 mmol) をエタノール (27 mL) に溶解し、ナトリウムエトキシド (0.12 g, 1.8 mmol) を加え、加熱還流下、16 時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製し、標記化合物 (0.63 g, 3.1 mmol, 79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 2.04-2.13 (2H, m), 2.79-2.88 (4H, m), 4.32 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.16-6.32 (2H, brs), 7.96 (1H, s).

【0268】

製造例 104. 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド

製造例 103 に記載の 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル (0.2 g, 0.97 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加えて 100℃ にて 30 分加熱した。反応液を室温まで戻した後氷冷し、1 N 塩酸で中和した。析出した固体を濾取、水洗した後乾燥して標記化合物 (143 mg, 0.8 mmol, 83%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.94-2.03 (2H, m), 2.71-2.76 (4H, m), 7.84 (1H, s).

【0269】

製造例 105. 2-アミノ-6-クロロニコチンクアシッド

2, 6-ジクロロニコチンクアシッド (0.38 g, 2 mmol) およびヨウ化銅 (I) (720 mg, 3.8 mmol) を -78℃ で封管中の液体アンモニア (約 20 mL) に加え、25 時間加温 (油浴の温度は 115℃) した。油浴の温度を 125℃ に上げ、さらに 14 時間 30 分加温した。反応混合物を室温に戻し、アンモニアを留去した。メタノールを加えて不溶物を濾去し、濾液を濃縮して標記化合物 (0.25 g, 1.45 mmol, 72%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.55 (2H, brs), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0270】

製造例 106. 2-アミノ-6-クロロ-N- (1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロール-3-イルメチル) -ニコチナミド

製造例 105 に記載の 2-アミノ-6-クロロニコチンクアシッド (100 mg, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (0.194 mL, 1.39 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (308 mg, 0.696 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例 68 に記載の C- (1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロール-3-イル) -メチルアミン (142 mg, 0.695 mmol) を加え、室温で 15 時間 10 分撹拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物 (0.14 g, 0.39 mmol, 67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.42 (2H, d, J=4.8Hz), 5.02 (2H, s), 5.99-6.09 (1H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.64-6.

68 (2H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz).

【0271】

製造例 107. キノキサリン-6-カルボキシリクアシッド

キノキサリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (2084 mg, 11.07 mmol) のエタノール溶液 (25 mL) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、加熱還流下、4 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH を 4 に調整した後、析出した固体を濾取し、水およびイソプロパノールで洗浄後、乾燥することにより標記化合物 (1477 mg, 8.479 mmol, 76.6%) を固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 8.61 (1H, d, J=1.2Hz), 9.00-9.07 (2H, m).

【0272】

製造例 108. 3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル

窒素雰囲気下、4-アミノ-3-ヨード-ベンゾイックアシッド メチルエステル (11.30 g, 40.77 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液に、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (16.5 mL, 48.9 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (9422 mg, 8.154 mmol) を加え、105℃で7時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒で抽出し、有機層を水で洗浄後、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 280 mL に溶解し、2 N 塩酸 (80 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に 10% フッ化カリウム水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し飽和食塩水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (6.42 g, 33.2 mmol, 81.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=2.0Hz).

【0273】

製造例 109. 4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

氷冷下、3-アセチル-4-アミノ-ベンゾイックアシッド メチルエステル (2063 mg, 10.68 mmol) の酢酸 (39 mL) 溶液に、硫酸 (6.5 mL) を加え、次いで亜硝酸ナトリウム (922 mg, 13.35 mmol) の水溶液 (6.5 mL) を加え、氷冷下1時間、室温で2日間攪拌した。反応混合物を半分量になるまで濃縮し、水を加え、ついで氷冷下2 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH を 5 に調整した。不溶物を濾別後、濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え固体化させ、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 365 mg (1.78 mmol, 16.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.88 (3H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.82 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.58 (1H, s), 13.7 (1H, brs).

【0274】

製造例 110. 4-クロロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (212 mg, 1.04 mmol) にチオニルクロリド (5 mL, 68.5 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (3 滴) を加え、加熱還流下、1.15 時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、有機層を氷水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (192 mg, 0.862 mmol, 82.9%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97 (3H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 9.73 (1H, s).

【0275】

製造例 111. シンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

4-クロロシンノリン-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル (192 mg, 0.863 mmol) のジメチルスルホキシド (30 mL) 溶液にギ酸ナトリウム (70 mg, 1.04 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (198 mg, 0.702 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL, 1.21 mmol) を加え、90℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチル抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (16 mg, 0.089 mmol, 10%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.03 (3H, s), 7.97 (1H, dd,  $J=0.8, 6.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H,  $J=0.8, 8.0\text{Hz}$ ), 8.59-8.63 (2H, m), 9.43 (1H, dd,  $J=0.8, 6.0\text{Hz}$ ).

【0276】

製造例 112. 4-クロロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例 110 と同様の方法で、4-オキソジヒドロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル (396 mg, 1.81 mmol) から標記化合物 (380 mg, 1.61 mmol, 88%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.34 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

【0277】

製造例 113. キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル

製造例 111 と同様の方法で、4-クロロキナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル (380 mg, 1.61 mmol) から標記化合物 (79 mg, 0.39 mmol, 24%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.47 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.42 (1H, s), 9.52 (1H, s).

【0278】

製造例 114. キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド

キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド エチルエステル (79 mg, 0.39 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、1時間室温で攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH を 4 に調整し、減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、有機層を濃縮した。残渣を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒に溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、キナゾリン-6-カルボキシリクアシッド (15 mg, 0.086 mmol, 22%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, s), 9.79 (1H, s).

【0279】

製造例 115. 2-メチルベンゾオキサゾール-6-カルボキシリクアシッド メチルエステル

4-アミノ-3-ヒドロキシーベンゾイックアシッド メチルエステル (2085 mg, 12.47 mmol) のキシレン (200 mL) 溶液に、アセチルクロリド (1.06 mL, 14.96 mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (940 mg, 3.74 mmol) およびトリエチルアミン (2.09 mL, 14.96 mmol)

o 1) を加え、加熱還流下 8.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (1917 mg, 10.02 mmol, 80:4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.69 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=1.2$  Hz).

【0280】

製造例 116. 2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド

2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (301 mg, 1.57 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え pH を 4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (270 mg, 1.52 mmol, 97%) を得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.64 (3H, s), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.93 (1H, dd,  $J=1.2, 8.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=1.2$  Hz).

【0281】

製造例 117. 5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2,4-ジフルオロフェノール (6.54 mL, 68.0 mmol) のジメチルスルホキシド (70 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (4534 mg, 68.0 mmol, 60% in oil) を加え 40 分攪拌した。反応液に 5-ニトロ-2-フラアルデヒド (8000 mg, 56.7 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (4134 mg, 18.44 mmol, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.54 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 9.40 (1H, s).

【0282】

製造例 118. C-(5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

5-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (2060 mg, 9.19 mmol) の 7 N アンモニア/メタノール溶液 (100 mL) 溶液に、ラネーニッケル (5.9 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (1814 mg, 88.06 mmol, 87.7%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.70 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 5.55 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.13 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.05-7.22 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m).

【0283】

製造例 119. 5-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド

2,5-ジフルオロフェノール (3360 mg, 25.83 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1032 mg, 25.83 mmol, 60% in oil) を加え 1 時間攪拌した。反応液に 5-ブロモ-2-フラアルデヒド (3826 mg, 21.52 mmol) を加え、60℃で 12 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (1104 mg, 4.92 mmol, 22.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93–7.04 (2H, m), 7.15–7.22 (1H, m), 7.24 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.43 (1H, s).

【0284】

製造例 120. C-(5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 118 と同様の手法により、5-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-フラン-2-カルバルデヒド (2402 mg, 11.65 mmol) から標記化合物 (2353 mg, 10.50 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.72 (2H, brs), 3.56 (2H, s), 5.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.01–7.12 (2H, m), 7.41–7.50 (1H, m).

【0285】

製造例 121. 2-ベンジルオキシチオフエン

氷冷下、ベンジルアルコール (3.45 mL, 33.3 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (80 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 13.5 mL, 33.3 mmol) を滴下し、10 分攪拌した。塩化銅 (I) (5210 mg, 49.45 mmol) を加え、氷冷下 10 分攪拌した後、室温で 2.5 時間攪拌した。さらに 2-ヨードチオフエン (4995 mg, 23.78 mmol) およびピリジン 320 mL を加え、加熱還流下、13 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (420 mg, 2.21 mmol, 9.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=1.6, 5.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=4.0, 5.6\text{Hz}$ ), 7.30–7.47 (5H, m).

【0286】

製造例 122. 5-ベンジルオキシチオフエン-2-カルボニトリル

窒素雰囲気下、2-ベンジルオキシチオフエン (184 mg, 0.967 mmol) のジエチルエーテル (4 mL) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウム (2.47 M ヘキサン溶液, 0.47 mL, 1.16 mmol) を加えた後、氷冷下で 1.5 時間攪拌した。再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (487  $\mu\text{L}$ , 4.84 mmol) を加え、室温に昇温しながら 45 分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルで濾過し、濾液を減圧濃縮し、5-ベンジルオキシチオフエン-2-カルバルデヒド (171 mg) を得た。

得られた 5-ベンジルオキシチオフエン-2-カルバルデヒド (171 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、ピリジン (82  $\mu\text{L}$ , 1.02 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (65 mg, 0.94 mmol) を加え、 $60^\circ\text{C}$  で 30 分攪拌した後、氷冷し、1'-カルボニルジイミダゾール (635 mg, 3.92 mmol) を加え、再度  $60^\circ\text{C}$  に昇温して 35 分攪拌し、トリエチルアミン (272  $\mu\text{L}$ , 1.96 mmol) を加えさらに 30 分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層をシュウ酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (30 mg, 0.14 mmol, 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.15 (2H, s), 6.28 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.38–7.48 (5H, m).

【0287】

製造例 123. 2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1, 3]ジオキサラン

窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した 2-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)フラン (



8272 mg, 59.03 mmol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (2.66 Mヘキサン溶液, 25.5 mL, 67.88 mmol) を滴下し、10分攪拌した。この溶液に3-フルオロベンジルブロミド (14.50 g, 76.73 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を滴下し、-78℃で1時間、室温で1.25時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物と原料である2-(1,3-ジオキソラン-2-イル) フランの混合物 (8033 mg) を得た。

#### 【0288】

##### 製造例 124. 5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

2-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキランおよび2-(1,3-ジオキソラン-2-イル) フランの混合物 (8033 mg) のメタノール (80 mL) 溶液に、シュウ酸 (22 g, 115 mmol) の水溶液 (80 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (4084 mg, 20.0 mmol, 34%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=4.0Hz), 7.25-7.37 (1H, m), 9.56 (1H, s).

#### 【0289】

##### 製造例 125. C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン

製造例 118 と同様の手法により、5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド (4084 mg, 20.0 mmol) から標記化合物 (4104 mg, 20.0 mmol, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.60 (2H, brs), 3.31 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.97-6.11 (2H, m), 6.82-7.15 (3H, m), 7.20-7.41 (1H, m).

#### 【0290】

##### 製造例 126. 2-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-アミノニコチンクアシッド (3245 mg, 23.49 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、製造例 33 に記載のC-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イル)メチルアミン (5305 mg, 25.84 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (12.49 g, 28.19 mmol) およびトリエチルアミン (7.86 mL, 56.38 mmol) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水で順次洗浄し、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (4999 mg, 15.36 mmol, 65%) を粗生成物として得た。

得られた2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (602 mg, 1.85 mmol) のエタノール (40 mL) 溶液に、5,5-ジメチルヒダントイン (260 mg, 2.04 mmol)、37%ギ酸水溶液 (3.00 mL, 23.6 mmol) を加え加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (430 mg, 1.12 mmol, 61%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.03 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.41 (2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.90 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06-7.14 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 9.16-9.20 (1H, m).

【0291】

製造例 127. 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

2-クロロニコチン酸アシッド (1182 mg, 7.50 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にC-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)メチルアミン (1693 mg, 8.25 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (3987 mg, 9.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.5 mL, 18.0 mmol) を加え、60℃にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (1181 mg, 3.43 mmol, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.51 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.07-7.16 (3H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

【0292】

製造例 128. 2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン

1H-1, 2, 3-トリアゾール (2000 mg, 28.96 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1159 mg, 28.96 mmol, 60% in oil) を加え30分攪拌した。この中にN-(3-プロモプロピル) フタルイミド (7057 mg, 26.32 mmol) およびヨウ化カリウム (431 mg, 2.63 mmol) を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (3526 mg, 13.75 mmol, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.19-2.28 (2H, m), 3.65 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, s), 7.80-7.89 (4H, m).

【0293】

製造例 129. 3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピルアミン

2-(3-[1, 2, 3]トリアゾール-2-イル-プロピル)-イソインドール-1, 3-ジオン (1782 mg, 6.95 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン混合溶液 (5:4, 27 mL) に、ヒドラジン-水和物 (371  $\mu\text{L}$ , 7.65 mmol) を加え、室温で5日間攪拌した。メタノール8 mLを加え、さらに加熱還流下、3.25時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解しNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) により精製し、標記化合物 (491 mg, 1.36 mmol, 19.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.85-1.93 (2H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 4.42-4.52 (2H, m), 7.75 (2H, s).

【0294】

製造例 130. 3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

3-プロモ-ベンゾニトリル (500 mg, 2.75 mmol)、ベンジルアミン (360  $\mu\text{L}$ , 3.30 mmol)、2, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビ

ナフチル (8.6 mg, 14  $\mu$ mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (19 mg, 21  $\mu$ mol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (370 mg, 3.85 mmol) をトルエン (10 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下、80℃で22時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1) で精製し、標記化合物 (331 mg, 1.59 mmol, 58%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, m), 4.34 (1H, s), 6.79–6.83 (2H, m), 6.97 (1H, dt,  $J=1.2, 7.7\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.29–7.39 (5H, m).

#### 【0295】

##### 製造例 131. 4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル

製造例 130 と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル (500 mg, 2.75 mmol) およびフェニルアミン (300  $\mu$ l, 3.30 mmol) から標記化合物 (460 mg, 2.37 mmol, 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.04 (1H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

#### 【0296】

##### 製造例 132. 4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル

製造例 130 と同様の手法により、4-ブロモ-ベンゾニトリル (500 mg, 2.75 mmol) およびベンジルアミン (360  $\mu$ l, 3.30 mmol) から標記化合物 (472 mg, 2.27 mmol, 83%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.38 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.58 (1H, s), 6.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29–7.39 (5H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

#### 【0297】

##### 製造例 133. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例 132 に記載の 4-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (472 mg, 2.27 mmol) を 0℃でテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (430 mg, 11.3 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水 (430  $\mu$ l)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (430  $\mu$ l) および水 (1.29 mL) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を減圧留去し、(4-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (475 mg, 2.24 mmol, 99%) を油状物として得た。

得られた (4-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (162 mg, 0.763 mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (132 mg, 0.736 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (506 mg, 1.14 mmol) およびトリエチルアミン (319  $\mu$ l, 2.29 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (224 mg, 0.610 mmol, 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.23 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.18 (1H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.51 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.34 (4H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.1, 8.3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.8, 9.0\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, dd,  $J=1.8, 5.0\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

#### 【0298】

##### 製造例 134. 2-(3-ブロモ-フェニル)-[1,3]ジオキソラン

3-ブロモベンズアルデヒド (4.00 g, 21.6 mmol)、エタン-1, 2-ジ

オール (6.03 mL, 108 mmol)、トルエン-4-スルホン酸一水和物 (186 mg, 1.08 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、加熱還流下、4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (4.79 g, 20.9 mmol, 97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dt,  $J=1.1, 7.1\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, s).

#### 【0299】

#### 製造例 135. 2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジオキソラン

窒素雰囲気下、製造例 134 に記載の 2-(3-ブロモ-フェニル)-[1,3]ジオキソラン (515 mg, 2.25 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、-78℃ で  $n$ -ブチルリチウム (2.47 M ヘキサン溶液, 1.64 mL, 4.05 mmol) を加え、15 分攪拌した後、ジフェニルジスルフィド (540 mg, 2.48 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (402 mg, 1.56 mmol, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.01–4.06 (2H, m), 4.09–4.14 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.22–7.39 (8H, m), 7.48 (1H, s).

#### 【0300】

#### 製造例 136. 3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド

製造例 135 に記載の 2-(3-フェニルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジオキソラン (396 mg, 1.53 mmol) をエタノール (5 mL)、水 (5 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL) および硫酸 (1 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下 2.5 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (323 mg, 1.51 mmol, 98%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.31–7.39 (3H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 9.94 (1H, s).

#### 【0301】

#### 製造例 137. (3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール

製造例 136 に記載の 3-フェニルスルファニル-ベンズアルデヒド (321 mg, 1.49 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 2.98 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、標記化合物 (220 mg, 1.02 mmol, 68%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.73 (2H, s), 4.66 (1H, s), 7.18–7.37 (9H, m).

#### 【0302】

#### 製造例 138. 2-(3-フェニルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例 137 に記載の (3-フェニルスルファニル-フェニル)-メタノール (212

mg, 0.980 mmol)、フタルイミド (144 mg, 0.980 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート ( $170 \mu\text{l}$ , 1.08 mmol) およびトリフェニルホスフィン (308 mg, 1.18 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、室温で終夜撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、標記化合物 (124 mg, 0.359 mmol, 37%) を白色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.80 (2H, s), 7.17–7.36 (9H, m), 7.73 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ).

#### 【0303】

##### 製造例 139. 3-フェニルスルファニル-ベンジルアミン

製造例 138 に記載の 2-(3-フェニルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン (123 mg, 0.356 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解させ、0℃でヒドラジン-水和物 ( $518 \mu\text{l}$ , 10.7 mmol) を加え、加熱還流下、2時間撹拌した。反応溶液に 0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (75 mg, 0.35 mmol, 98%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (2H, s), 7.19–7.36 (9H, m).

#### 【0304】

##### 製造例 140. 2-(4-プロモ-フェニル)-[1,3]ジオキソラン

4-プロモ-ベンズアルデヒド (4.00 g, 21.6 mmol)、エタン-1,2-ジオール (6.03 mL, 108 mmol) およびトルエン-4-スルホンニックアシッド-水和物 (186 mg, 1.08 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、加熱還流下、4時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (4.66 g, 20.3 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.01–4.05 (2H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 5.77 (1H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 【0305】

##### 製造例 141. 2-(4-ベンジルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジオキソラン

製造例 135 と同様の手法により、製造例 140 に記載の 2-(4-プロモ-フェニル)-[1,3]ジオキソラン (1.00 g, 4.37 mmol) およびベンジルジスルフィド (1.18 g, 4.81 mmol) から標記化合物 (568 mg, 2.09 mmol, 48%) を白色固体で得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02–4.04 (2H, m), 4.10–4.13 (2H, m), 4.13 (2H, s), 5.76 (1H, s), 7.23–7.27 (1H, m), 7.28–7.32 (6H, m), 7.37 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 【0306】

##### 製造例 142. 4-ベンジルスルファニル-ベンズアルデヒド

製造例 136 と同様の手法により、製造例 141 に記載の 2-(4-ベンジルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジオキソラン (568 mg, 2.09 mmol) から標記化合物 (462 mg, 2.02 mmol, 97%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.24 (2H, s), 7.26–7.40 (7H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 9.92 (1H, s).

#### 【0307】

##### 製造例 143. (4-ベンジルスルファニル)-メタノール

製造例 137 と同様の手法により、製造例 142 に記載の 4-ベンジルスルファニル-

ベンズアルデヒド (462 mg, 2.02 mmol) から標記化合物 (406 mg, 1.76 mmol, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.11 (2H, s), 4.65 (2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.20–7.35 (8H, m), 7.37 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

【0308】

製造例 144. 2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例 138 と同様の手法により、製造例 143 に記載の (4-ベンジルスルファニル)-メタノール (406 mg, 1.76 mmol) から標記化合物 (563 mg, 1.57 mmol, 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.09 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.20–7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=2.9, 5.3\text{Hz}$ ).

【0309】

製造例 145. 4-ベンジルスルファニル-ベンジルアミン

製造例 139 と同様の手法により、製造例 144 に記載の 2-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソインドール-1,3-ジオン (563 mg, 1.57 mmol) から標記化合物 (260 mg, 1.13 mmol, 72%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.19–7.32 (7H, m).

【0310】

製造例 146. N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-6-(エトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

6-アミノニコチン酸アシッド (130 mg, 0.941 mmol) および製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシ-ベンジルアミン (201 mg, 0.941 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (624 mg, 1.41 mmol) およびトリエチルアミン (394  $\mu\text{L}$ , 2.82 mmol) を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、白色の不溶物をろ取り、6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド (202 mg, 0.606 mmol, 64%) を得た。

得られた 6-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド (200 mg, 0.556 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に 5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン (85 mg, 0.66 mmol) および 37% ホルムアルデヒド水溶液 (1 mL) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物 (95 mg, 0.243 mmol, 40%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.56 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.84 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.68 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.62 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.35 (4H, m), 7.27–7.44 (3H, m), 7.93 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

【0311】

製造例 147. (5-フェニルアミノメチル-フラン-2-イル)-メタノール

アセティックアシッド 5-ホルミル-フラン-2-イルメチルエステル (2.00 g, 11.9 mmol)、アニリン (1.63 mL, 17.9 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.04 g, 23.8 mmol) を、0℃でテトラヒドロフラン (40 mL) および酢酸 (1 mL) の混合溶液に懸濁させ、室温で7時間攪拌した。反応溶液に0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒド

ロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、アセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物（2.91 g）を淡黄色油状物として得た。

続いて、得られたアセティックアシッド 5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチルエステルおよびアニリンの混合物（2.91 g）ならびに炭酸カリウム（3.28 g, 23.7 mmol）をメタノール（60 mL）に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（1.99 g, 9.79 mmol, 82%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.59 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.19 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

#### 【0312】

#### 製造例 148. 2-(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例 138 と同様の手法により、製造例 147 に記載の（5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イル）-メタノール（1.58 g, 7.77 mmol）から標記化合物（603 mg, 1.81 mmol, 23%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.25 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.14 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.28 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.63 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.72 (2H, dd,  $J=3.1, 5.3\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, dd,  $J=3.1, 5.3\text{Hz}$ ).

#### 【0313】

#### 製造例 149. (5-アミノメチルーフラン-2-イルメチル)-フェニルアミン

製造例 139 と同様の手法により、製造例 148 に記載の 2-(5-フェニルアミノメチルーフラン-2-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン（251 mg, 0.755 mmol）から標記化合物（92 mg, 0.46 mmol, 60%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.79 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.06 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

#### 【0314】

#### 製造例 150. (2-(5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-カルバルデヒド（2.03 g, 12.1 mmol）、トリメチルスルホニウムプロミド（1.90 g, 12.1 mmol）および水酸化カリウム（779 mg, 13.9 mmol）をアセトニトリル（75 mL）に懸濁し、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン（2.25 g）を淡黄色油状物として得た。

得られた 2-(5-オキシラニルーフラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン（2.25 g）およびシリカゲル（5.00 g）を酢酸エチル（40 mL）に懸濁し、室温で 6.5 時間攪拌した。反応溶液をろ過後、ろ液を減圧留去し、(5-(1,3)ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル)-アセトアルデヒド（1.57 g）を黄色油状物として得た。

次に、得られた（5-[1,3]ジオキソラン-2-イルーフラン-2-イル）-アセトアルデヒド（1.57 g）、アニリン（0.94 mL, 10.3 mmol）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.76 g, 17.2 mmol）を 0℃でテトラヒド

ロフラン (30 mL) および酢酸 (1 mL) の混合溶液に懸濁させ、室温で 19 時間撹拌した。反応溶液に 0℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (453 mg, 1.75 mmol, 14%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8Hz), 3.99-4.06 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=3.3Hz), 6.37 (1H, d, J=3.1Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

#### 【0315】

#### 製造例 151. 5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド

製造例 53 と同様の手法により、製造例 150 に記載の (2-(5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン (453 mg, 1.75 mmol) から標記化合物 (314 mg, 1.46 mmol) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 3.53 (2H, t, J=6.8Hz), 6.33 (1H, d, J=3.5Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.73 (1H, t, J=7.3Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 9.55 (1H, s).

#### 【0316】

#### 製造例 152. (2-(5-アミノメチル-フラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン

製造例 54 と同様の手法により、製造例 151 に記載の 5-(2-フェニルアミノ-エチル)-フラン-2-カルバルデヒド (150 mg, 0.697 mmol) から標記化合物 (117 mg, 0.541 mmol, 78%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.92 (2H, t, J=6.8Hz), 3.41 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=3.1Hz), 6.04 (1H, d, J=2.9Hz), 6.62 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 6.71 (1H, t, J=7.3Hz), 7.18 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

#### 【0317】

#### 製造例 153. 2-(4-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

4-プロモ-チオフェン-2-カルバルデヒド (9.24 g, 48.4 mmol)、エタン-1, 2-ジオール (13.5 mL, 242 mmol)、トルエン-4-スルホン酸アシッド-水和物 (416 mg, 2.42 mmol) をトルエン (100 mL) に溶解し、加熱還流下、1.5 時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、標記化合物 (11.8 g, 定量的) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.02-4.04 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=0.73, 1.5Hz), 7.22 (1H, d, J=1.5Hz).

#### 【0318】

#### 製造法 154. 2-(4-フェノキシ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例 42 と同様の手法により、製造例 153 に記載の 2-(4-プロモ-チオフェン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (6.96 g, 29.6 mmol) およびフェノール (6.60 g, 71.0 mmol) から標記化合物 (5.40 g, 21.7 mmol, 73%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.00-4.04 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=1.7Hz), 6.94 (1H, d, J=1.7Hz), 7.04 (2H, dd, J=1.1, 8.6Hz), 7.09 (1H, tt, J=1.1, 7.3Hz), 7.32 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz).

#### 【0319】

#### 製造例 155. 4-フェノキシ-チオフェン-2-カルバルデヒド



製造例 43 と同様の手法により、製造例 154 に記載の 2-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン (500 mg, 2.01 mmol) から標記化合物 (183 mg, 0.896 mmol, 44%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.04 (1H, dd,  $J=1.3, 1.6\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, tt,  $J=1.1, 7.3\text{Hz}$ ), 7.35 (2H, dd,  $J=7.3, 8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.84 (1H, s).

【0320】

製造例 156. C-(4-フェノキシチオフェン-2-イル)-N-メチルアミン

製造例 44 と同様の手法により、製造例 155 に記載の 4-フェノキシチオフェン-2-カルバルデヒド (183 mg, 0.896 mmol) から標記化合物 (94 mg, 0.458 mmol, 51%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.69-6.70 (1H, m), 7.05 (2H, dd,  $J=1.1, 7.7\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, dd,  $J=7.5, 8.6\text{Hz}$ ).

【0321】

製造例 157. 5-オキソ-2,5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

2-エトキシメチレン-マロニックアシッド ジエチルエステル (5.00 g, 23.1 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.01 g, 57.8 mmol) およびトリエチルアミン (8.06 mL, 57.8 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解し、室温で 17 時間攪拌した後、加熱還流下 4.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水を加え、1 N 塩酸を塩が析出してくるまで加えた。析出した塩をろ取り、標記化合物 (2.39 g, 15.2 mmol, 66%) の塩酸塩を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.90 (1H, brs), 8.51 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

【0322】

製造例 158. 5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2,5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 157 に記載の 5-オキソ-2,5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル (1.00 g, 5.17 mmol)、フェニルクロロチオホルメート (786  $\mu\text{l}$ , 5.69 mmol) およびピリジン (919  $\mu\text{l}$ , 11.4 mmol) を 0°C でトルエン (20 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。反応溶液に水を 0°C で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (1.66 g, 5.66 mmol, 定量的) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, dd,  $J=1.3, 8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, dd,  $J=7.1, 8.8\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

【0323】

製造例 159. 2-フェノキシチオアゾール-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 158 に記載の 5-オキソ-2-フェノキシチオカルボニル-2,5-ジヒドロイソキサゾール-4-カルボキシリックアシッド エチルエステル (500 mg, 2.01 mmol) をアセトン (500 mL) に溶解し、室温で 30 分光 (300 nm) を照射した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標記化合物 (384 mg, 1.54 mmol, 90%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.26-7.35 (3H, m), 7.47 (2H, dd,  $J=7.5, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, s).



## 【0324】

製造例 160. (2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メタノール

製造例 159 に記載の 2-フェノキシチアゾール-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル (384 mg, 1.54 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム (292 mg, 7.70 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、0℃で水 (292  $\mu$ l)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (292  $\mu$ l)、水 (876  $\mu$ l) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) で精製し、標記化合物 (270 mg, 1.30 mmol, 85%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.73 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, s), 7.25–7.29 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m).

## 【0325】

製造例 161. 2-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン

製造例 138 と同様の手法により、製造例 160 に記載の (2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メタノール (270 mg, 1.30 mmol) から標記化合物 (131 mg, 0.389 mmol, 30%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.89 (2H, s), 7.21–7.28 (4H, m), 7.40 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.73 (2H, dd,  $J=3.1, 5.3\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, dd,  $J=2.9, 5.5\text{Hz}$ ).

## 【0326】

製造例 162. C-(2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン

製造例 139 と同様の手法により、製造例 161 に記載の 2-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-イソインドール-1,3-ジオン (131 mg, 0.389 mmol) から標記化合物 (63 mg, 0.31 mmol, 78%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, s), 7.03 (1H, t,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.25–7.28 (3H, m), 7.39–7.43 (2H, m).

## 【0327】

製造例 163. 2-アミノニコチン酸アシッド メチルエステル

2-アミノニコチン酸アシッド (10.0 g, 72.4 mmol) をメタノール (200 mL) および硫酸 (10 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下 35 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (5.26 g, 34.6 mmol, 48%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.89 (3H, s), 6.63 (1H, ddd,  $J=1.1, 4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ).

## 【0328】

製造例 164. 2-アミノ-5-ニトロニコチン酸アシッド メチルエステル

製造例 163 に記載の 2-アミノニコチン酸アシッド メチルエステル (1.00 g, 6.57 mmol) を 0℃で硝酸 (0.7 mL) および硫酸 (2.6 mL) の混合溶液に溶解し、0℃で 40 分、室温で 19 時間攪拌した後、さらに 70℃で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (459 mg, 2.33 mmol, 35%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.86 (3H, s), 8.14 (1H, brs), 8.62 (1H, brs), 8.68 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.04 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

## 【0329】

製造例 165. 2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 164 に記載の 2-アミノ-5-ニトロニコチニックアシッド メチルエステル (48.4 mg, 0.245 mmol)、水酸化リチウム 一水和物 (10.3 mg, 0.245 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (0.1 mL) および水 (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、室温で 17 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、2-アミノ-5-ニトロニコチニックアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られた 2-アミノ-5-ニトロニコチニックアシッドのリチウム塩、C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (60 mg, 0.29 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (162 mg, 0.367 mmol) およびトリエチルアミン (103  $\mu$ l, 0.735 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、室温で 6 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (87 mg, 0.24 mmol, 96%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.49 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

**【0330】**製造例 166. 2, 5-ジアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 165 に記載の 2-アミノ-5-ニトロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (74 mg, 0.20 mmol)、鉄粉 (56 mg, 1.0 mmol) および塩化アンモニウム (21 mg, 0.40 mmol) をエタノール (2 mL) および水 (0.5 mL) の混合溶媒に懸濁し、60℃で 3 時間撹拌した後、90℃で 6 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。ろ液を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。にて精製し、標記化合物 (54.4 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 341.26 ( $\text{MH}^+$ )

**【0331】**製造例 167. 3-ジクロロメチル-2-ニトロチオフエン

カリウム *tert*-ブトキシド (23.0 mL, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 23.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、-78℃で 2-ニトロチオフエン (1.00 g, 7.74 mmol) のクロロホルム (682  $\mu$ l, 8.51 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 混合溶液を滴下し、5 分撹拌した後、メタノールおよび酢酸を 0℃で加えた。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、標記化合物 (1.54 g, 7.26 mmol, 94%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.54 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, s).

**【0332】**製造例 168. 2-ニトロチオフエン-3-カルバルデヒド

製造例 167 に記載の 3-ジクロロメチル-2-ニトロチオフエン (1.54 g, 7.26 mmol) をギ酸 (10 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、24 時間加熱還流した。反応溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、標記化合物（472mg, 3.00mmol, 41%）を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.49 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 10.62 (1H, s).

【0333】

製造例 169. 2-（2-ニトロチオフエン-3-イル）-[1, 3]ジオキソラン

製造例 168 に記載の 2-ニトロチオフエン-3-カルバルデヒド（367mg, 2.33mmol）、エタン-1, 2-ジオール（651 $\mu\text{L}$ , 11.7mmol）およびトルエン-4-スルホンニックアシッド 一水和物（40mg, 0.233mmol）をトルエン（8mL）に溶解し、加熱還流下、2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物（304mg, 1.51mmol, 65%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.07-4.15 (4H, m), 6.51 (1H, s), 7.25 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

【0334】

製造例 170. 2-アミノチオフエン-3-カルバルデヒド

製造例 169 に記載の 2-（2-ニトロチオフエン-3-イル）-[1, 3]ジオキソラン（150mg, 0.746mmol）、鉄粉（208mg, 3.73mmol）および塩化アンモニウム（80mg, 1.49mmol）をエタノール（3mL）および水（0.75mL）の混合溶媒に懸濁し、90℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、セライトろ過した。濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物（38mg, 0.30mmol, 40%）を赤色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.19 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.67 (2H, brs), 6.90 (1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 9.69 (1H, s).

【0335】

製造例 171. 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 170 に記載の 2-アミノチオフエン-3-カルバルデヒド（38mg, 0.30mmol）およびマロニトリル（20mg, 0.30mmol）を、ピペリジン（数滴）を添加したエタノール（1mL）に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、標記化合物（50mg, 0.29mmol, 96%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.00 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, s).

【0336】

製造例 172. 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例 171 に記載の 6-アミノチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（104mg, 0.594mmol）を水（1.5mL）および硫酸（1.5mL）の混合溶液に溶解し、加熱還流下3時間攪拌した。反応溶液に 0℃で 5N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、中性にした。析出した固体をろ取し、標記化合物（65mg, 0.33mmol, 56%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.19 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s).

【0337】

製造例 173. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.0 g, 8.46 mmol)、10%パラジウム-カーボン (500 mg) をギ酸 (10 mL) およびトリエチルアミン (10 mL) の混合溶液に溶解し、70℃で17時間攪拌した。さらにその反応溶液に10%パラジウム-カーボン (270 mg) を加え、70℃で2時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (614 mg, 5.11 mmol, 60%) を淡黄色固体として得た。

得られた2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (614 mg, 5.11 mmol) およびN-プロモスクシンイミド (1.09 g, 6.13 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) に溶解し、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (370 mg, 1.86 mmol, 36%) を白色固体として得た。

得られた5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (345 mg, 1.73 mmol)、ジンク シアニド (305 mg, 2.60 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (200 mg, 0.173 mmol) をジメチルスルホキシド (7 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、120℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (167 mg, 1.15 mmol, 66%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.01 (2H, t, J=8.6Hz), 3.58 (2H, t, J=8.6Hz), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.10 (1H, s).

#### 【0338】

製造例 174. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド

製造例 172 と同様の手法により、製造例 173 に記載の2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (167 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (259 mg, 定量的) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.00 (2H, t, J=8.6Hz), 3.56 (2H, t, J=8.6Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.30 (1H, s).

#### 【0339】

製造例 175. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (44 mg, 0.23 mmol) をメタノール (1 mL) および硫酸 (0.5 mL) の混合溶液に溶解し、加熱還流下、24時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標記化合物 (34 mg, 0.16 mmol, 72%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.93 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=6.0Hz), 7.11 (1H, d, J=6.0Hz), 8.54 (1H, s).

#### 【0340】

製造例 176. 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 175 に記載の 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg, 48  $\mu\text{mol}$ )、ナトリウム ナイトライト (10 mg, 144  $\mu\text{mol}$ ) をホスフィニックアシッド (0.5 mL) に溶解し、0℃で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (10 mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 7.21 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 11.4 (1H, s).

【0341】

製造例 177. 6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 176 に記載の 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (9 mg, 43  $\mu\text{mol}$ )、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (23 mg, 65  $\mu\text{mol}$ ) およびジメチル-ピリジン-4-イル-アミン (触媒量) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、室温で 18.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、標記化合物 (10 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 7.43 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, s).

【0342】

製造例 178. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル

製造例 177 に記載の 6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド メチルエステル (10 mg, 29  $\mu\text{mol}$ )、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (3.4 mg, 2.9  $\mu\text{mol}$ )、ギ酸 (1.7  $\mu\text{L}$ , 44  $\mu\text{mol}$ ) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (15  $\mu\text{L}$ , 87  $\mu\text{mol}$ ) を 1-メチル-2-ピロリドン (0.5 mL) に溶解し、100℃で 1.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製し、標記化合物 (7 mg, 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

【0343】

製造例 179. チオフェン-3-イル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド (2.50 g, 19.5 mmol)、ジフェニルホスホリル アジド (4.62 mL, 21.5 mmol)、トリエチルアミン (3.26 mL, 23.4 mmol) を tert-ブタノール (50 mL) に溶解し、加熱還流下 3.5 時間攪拌した。反応溶液に水を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で精製し、標記化合物 (3.33 g, 16.7 mmol, 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46 (9H, s), 6.97 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, m), 9.61 (1H, s).

【0344】

製造例 180. (2-ホルミル-チオフェン-3-イル)-カルバミックアシッド te

tert-ブチルエステル

製造例 179 に記載のチオフエン-3-イル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル (1.00 g, 5.02 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、-78℃でn-ブチルリチウム (2.47 Mヘキサン溶液, 4.47 mL, 11.0 mmol) を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応溶液にN, N-ジメチルホルムアミド (466  $\mu$ l, 6.02 mmol) を-78℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、標記化合物 (1.14 g, 定量的) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (9H, s), 7.60 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 10.1 (1H, s).

【0345】

製造例 181. 5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボニトリル

製造例 180 に記載の (2-ホルミル-チオフエン-3-イル)-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル (500 mg, 2.20 mmol) およびマロニトリル (153 mg, 2.31 mmol) を、ピペリジン (触媒量) を添加したエタノール (10 mL) に溶解し、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取し、標記化合物 (215 mg, 1.23 mmol, 56%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.76 (2H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=0.73, 5.5\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, s).

【0346】

製造例 182. 5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド

製造例 172 と同様の手法により、製造例 181 に記載の 5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボニトリル (208 mg, 1.19 mmol) から標記化合物 (200 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.27 (1H, dd,  $J=0.73, 5.5\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, s).

【0347】

製造例 183. 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

製造例 176 と同様の手法により、製造例 182 に記載の 5-アミノ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-アミド (37 mg, 97  $\mu$ mol) から標記化合物 (17 mg, 44  $\mu$ mol, 46%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.07-7.15 (4H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, m), 13.0 (1H, s).

【0348】

製造例 184. トリフルオロメタンスルホニックアシッド 6-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル

製造例 177 と同様の手法 (ただし、ジクロロメタンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いた。) で、製造例 183 に記載の 5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-アミド (12 mg, 31  $\mu$ mol) から標記化合物 (11 mg, 21  $\mu$ mol, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.53 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ )

), 6.83 (1H, d, J=4.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.37 (2H, t, J=7.7Hz), 7.65 (1H, d, J=5.5Hz), 8.50 (1H, d, J=5.7Hz), 8.97 (1H, s), 9.39-9.44 (1H, m).

【0349】

製造例 185. 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 105 に記載の 2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド (400 mg、2.31 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.78 mL、5.6 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.23 g、2.8 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (572 mg、2.8 mmol) を加え、室温で 13 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物 (380 mg、1.05 mmol、46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

【0350】

製造例 186. 2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (150 mg, 0.417 mmol)、エタン-1, 2-ジアミン (418 μl, 6.25 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混合溶液に溶解し、120℃で 15 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフランおよび NH シリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (95 mg, 0.25 mmol, 59%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.64 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16-3.22 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.7Hz), 5.70 (1H, d, J=8.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.8Hz), 6.67 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=3.8Hz), 7.02 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.3, 8.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 8.38 (1H, t, J=5.7Hz).

【0351】

製造例 187. 2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 186 に記載の 2-アミノ-6-(2-アミノエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (25 mg, 65 μmol)、4-フルオロニトロベンゼン (7.6 μl, 71 μmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (22.7 μl, 130 μmol) をジメチルスルホキシド (0.5 mL) に溶解し、室温で 3.5 時間攪拌した後、70℃で 15.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。にて精製し、標記化合物 (23 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 505.37 (MH<sup>+</sup>)

【0352】



製造例 188. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド

キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド (1.3 g, 3.6 mmol) およびトリフルオロアセティックアシッド (8 mL) の混合物に、氷冷下チオアニソール (1.7 mL, 14 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル-メタノールにより再結晶し標記化合物 (0.64 g, 2.3 mmol, 64%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.60–6.63 (1H, m), 6.75–6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45–8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.23 (1H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, s).

【0353】

製造例 189. 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル

4-ヒドロキシ-2-フルオロ-ベンゾニトリル (1.0 g, 7.3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.0 g, 15 mmol) およびベンジルプロミド (0.87 mL, 7.3 mmol) を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) により精製し、標記化合物 (1.5 g, 6.7 mmol, 92%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.11 (2H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=2.4, 11.0\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, ddd,  $J=0.6, 2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.37–7.43 (5H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=7.5, 8.6\text{Hz}$ ).

【0354】

製造例 190. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド

製造例 106 と同様の手法により (ただし、反応を 80℃ で行った)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1.0 g, 5.8 mmol) および 4-プロモベンジルアミン塩酸塩 (1.3 g, 5.8 mmol) からキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド (1.3 g, 68%) を得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-プロモベンジルアミド (200 mg, 0.59 mmol)、エチニルベンゼン (0.077 mL, 0.70 mmol)、ヨウ化銅 (I) (触媒量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (68 mg, 0.059 mmol) および N-メチルピロリジノン (4 mL) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL, 1.8 mmol) を加え、100℃ で 30 分、120℃ で 50 分撹拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび 29% アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) により精製後、得られた粗精製物をジエチルエーテルで洗うことにより標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 24%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.39–7.41 (5H, m), 7.52 (4H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=3.8, 8.1\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, brs).

【0355】

製造例 191. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (87 mg, 0.54 mmol)



mol)およびC-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(120mg, 0.54mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(240mg, 0.54mmol)およびトリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)を加え、80℃で40分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(90mg, 0.25mmol, 45.4%)を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.55 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, d, J=4.0Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d, J=0.8Hz), 9.20 (1H, t, J=5.6Hz).

### 【0356】

#### 製造例192. 2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(170mg, 0.46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(54mg, 0.046mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、1-エトキシビニル(トリn-ブチル)チン(0.47mL, 1.4mmol)を加え、130℃で2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物(150mg, 0.38mmol, 82%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.42 (3H, t, J=7.0Hz), 3.93 (2H, q, J=7.0Hz), 4.35 (1H, d, J=1.8Hz), 4.65 (2H, d, J=5.3Hz), 5.37 (1H, d, J=1.8Hz), 6.30-6.32 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=3.7Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1Hz).

### 【0357】

#### 製造例193. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(1.1g, 3.0mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(170mg, 0.15mmol)およびキシレン(5mL)の混合物に、ビス(トリn-ブチルチン)(9.1mL, 18mmol)を加え、135℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製後、得られた粗精製物を0℃に冷却したヘキサンで洗うことにより、標記化合物(600mg, 0.98mmol, 33%)を、無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86-0.90 (9H, m), 1.05-1.09 (6H, m), 1.27-1.36 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 4.64 (1H, d, J=5.5Hz), 6.26-6.30 (4H, m), 6.38 (1H, d, J=3.8Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 7.08-7.12 (3H, m), 7.31-7.36 (3H, m).

### 【0358】

#### 製造例194. 4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル

4-ホルミル-ベンゾニトリル(3.00g, 22.9mmol)、エタン-1,2-ジオール(6.38mL, 115mmol)およびトルエン-4-スルホンニックアシッド-水合物(197mg, 1.15mmol)をトルエン(60mL)に溶解し、加熱還流下、10時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃に加え、酢酸

エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、標記化合物（3.78 g, 21.6 mmol, 94%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04–4.13 (4H, m), 5.85 (1H, s), 7.59 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

【0359】

製造例 195. 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン

製造例 194 に記載の 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンゾニトリル（3.78 g, 21.6 mmol）をテトラヒドロフラン（76 mL）に溶解し、0℃で水素化アルミニウムリチウム（4.09 g, 108 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液に水（4.09 mL）、5 N 水酸化ナトリウム水溶液（4.09 mL）、水（12.3 mL）を順次加えた。反応溶液をセライトろ過した後、ろ液を減圧留去し、標記化合物（3.92 g, 定量的）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.89 (2H, s), 4.03–4.16 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

【0360】

製造例 196. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド

製造例 191 と同様の手法により、製造例 195 に記載の 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミン（970 mg, 5.60 mmol）およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド（913 mg, 5.09 mmol）から標記化合物（1.31 g, 3.92 mmol, 77%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.90–4.02 (4H, m), 4.54 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.69 (1H, s), 7.35–7.40 (4H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.2 (1H, dd,  $J=1.9, 9.0\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

【0361】

製造例 197. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド

製造例 196 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジルアミド（1.30 g, 3.89 mmol）をテトラヒドロフラン（20 mL）、水（10 mL）および硫酸（3 mL）の混合溶液に溶解し、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物（700 mg, 2.41 mmol, 62%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, t,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.88 (2H, dd,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 9.97 (1H, s).

【0362】

製造例 198. 5-(3-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル（5.00 g, 32.5 mmol）、3-クロロフェノール（6.90 mL, 65.0 mmol）および炭酸カリウム（13.4 g, 97.5 mmol）をジメチルスルホキシド（50 mL）に懸濁し、60℃で 4 時間攪拌した。反応液に 0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で 2 回洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をNHシリカゲルシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、標記化合物（5.56 g, 23.6 mmol, 73%）を淡黄

色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.49 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, ddd,  $J=0.92, 2.4, 8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, ddd,  $J=0.92, 2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.4 (1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ).

【0363】

製造例 199. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン

製造例 45 と同様の手法により、2-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (8.00 g, 30.4 mmol) および 1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (4.48 mL, 36.5 mmol) から標記化合物 (4.33 g, 16.4 mmol, 54%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.97-4.03 (2H, m), 4.06-4.13 (2H, m), 4.14 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.71 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.01-7.08 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m).

【0364】

製造例 200. 5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-カルバルデヒド

製造例 199 に記載の 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-[1, 3]ジオキソラン (4.33 g, 16.4 mmol) をメタノール (40 mL) および水 (10 mL) の混合溶媒に溶解し、1 N 塩酸 (20 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に 0℃ で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、標記化合物 (3.54 g, 16.1 mmol, 98%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.13 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 9.81 (1H, s).

【0365】

製造例 201. (5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-メタノール

製造例 200 に記載の 5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-カルバルデヒド (2.81 g, 12.7 mmol) をエタノール (40 mL) に溶解し、0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (964 mg, 25.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 0℃ で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、標記化合物 (2.10 g, 9.45 mmol, 74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.02-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

【0366】

製造例 202. 2-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イルメチル)-イソインドール-1, 3-ジオン

製造例 138 と同様の手法により、製造例 201 に記載の (5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-メタノール (2.10 g, 9.44 mmol) から標記化合物 (1.49 g, 4.24 mmol, 45%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (2H, s), 4.92 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.99-7.08 (2H, m), 7.12-7.23 (2H, m), 7.70 (2H, dd,  $J=3.1, 5.5\text{Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=3.1, 5.5\text{Hz}$ ).

【0367】

製造例 203. C-(5-(2-フルオロベンジル)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン

製造例 139 と同様の手法により、製造例 202 に記載の 2-(5-(2-フルオロ-

ベンジル) -チオフエン-2-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジオン (1.49 g, 4.24 mmol) から標記化合物 (901 mg, 4.07 mmol, 96%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m).

#### 【0368】

製造例 204. (5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -メタノール

製造例 203 に記載の 2-(4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -[1, 3]ジオキソラン (4.88 g, 19.7 mmol) および N-プロモスクシンイミド (3.85 g, 21.7 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、室温で 4.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルろ過することで 2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -[1, 3]ジオキソラン (5.48 g) を淡黄色油状物として得た。

続いて製造例 43 と同様の手法により、2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -[1, 3]ジオキソラン (5.48 g) から 5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-カルバルデヒド (3.11 g) を無色油状物として得た。

続いて製造例 137 と同様の手法により、5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-カルバルデヒド (3.11 g, 11.0 mmol) から標記化合物 (2.76 g, 9.68 mmol, 88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.98 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8$  Hz), 7.09 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5$  Hz), 7.29-7.34 (2H, m).

#### 【0369】

製造例 205. 2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジエン

製造例 138 と同様の手法により、製造例 204 に記載の (5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -メタノール (2.71 g, 9.50 mmol) から標記化合物 (2.66 g, 6.42 mmol, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.86 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.95 (2H, dd,  $J=1.1, 8.8$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.30 (2H, dd,  $J=7.3, 8.8$  Hz), 7.70-7.76 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m).

#### 【0370】

製造例 206. C-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル) -メチルアミン

製造例 139 と同様の手法により、製造例 205 に記載の 2-(5-ブロモ-4-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) -イソインドール-1, 3-ジエン (2.66 g, 6.42 mmol) から標記化合物 (1.62 g, 5.70 mmol, 89%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.94 (2H, s), 6.53 (1H, t,  $J=1.1$  Hz), 6.97 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6$  Hz), 7.08 (1H, tt,  $J=1.1, 7.5$  Hz), 7.31 (2H, dd,  $J=7.5, 8.8$  Hz).

#### 【0371】

製造例 207. 2-アミノ-5-ヨード-N-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例 106 と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド、製造例 33 に記載の C-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イル) メチルアミンから得た 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) -ニコチナミド (250 mg, 0.768 mmol) および N-ヨードスクシンイミド (190 mg, 0.845 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物（45 mg, 0.10 mmol, 13%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.45 (2H, d, J=5.7Hz), 6.49 (1H, d, J=3.7Hz), 6.77 (1H, d, J=3.8Hz), 7.08 (2H, d, J=7.7Hz), 7.13 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, s), 7.37 (2H, t, J=7.3Hz), 8.15 (1H, d, J=2.2Hz), 8.21 (1H, d, J=1.8Hz), 9.13 (1H, d, J=5.7Hz).

#### 【0372】

#### 製造例 208. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.00 g, 8.46 mmol) および 10% パラジウム-カーボン (500 mg) をギ酸 (10 mL) および トリエチルアミン (10 mL) の混合溶液に溶解し、70℃で 87 時間攪拌した。さらにその反応溶液に 10% パラジウム-カーボン (400 mg) を加え、70℃で 9.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよび テトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、標記化合物 (219 mg, 1.82 mmol, 22%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.94 (2H, t, J=8.4Hz), 3.43 (2H, t, J=8.4Hz), 6.27 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=5.3, 7.0Hz), 7.22 (1H, d, J=7.0Hz), 7.66 (1H, d, J=4.9Hz).

#### 【0373】

#### 製造例 209. 5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例 208 に記載の 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (15 mg, 0.13 mmol) および N-プロモスクシンイミド (24 mg, 0.14 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物 (12 mg, 60 μmol, 48%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.98 (2H, t, J=8.8Hz), 3.48 (2H, t, J=8.8Hz), 6.60 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=1.1Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4Hz).

#### 【0374】

#### 製造例 210. 5-プロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

製造例 209 に記載の 5-プロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (600 mg, 3.01 mmol) および 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジアノ-1, 4-ベンゾキノン (753 mg, 3.31 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、40 分加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物 (260 mg, 1.32 mmol, 44%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 6.40-6.48 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, s), 11.9 (1H, s).

#### 【0375】

#### 製造例 211. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 210 に記載の 5-プロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (90 mg, 0.46 mmol)、ジクロロシアニド (80 mg, 0.69 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (53 mg, 46 μmol) を N-メチル-2-ピロリジノン (2 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、110℃で 4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応溶液に水および酢酸エチルを加え、有機層を分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、標記化合物（48mg, 0.34mmol, 73%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.55–6.68 (1H, m), 7.65–7.78 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

【0376】

製造例 212. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド

製造例 172 と同様の手法により、製造例 211 に記載の 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボニトリル（47mg, 0.33mmol）から標記化合物（47mg, 0.29mmol, 88%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 6.57–6.63 (1H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, s), 12.0 (1H, s), 12.7 (1H, brs).

【0377】

製造例 213. 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド

2-アミノピリジン（3.1g, 33mmol）およびトリエチルアミン（6.9mL, 49mmol）をジクロロメタン（40mL）に溶解し、氷冷下 2, 2-ジメチルプロピオニルクロリド（4.5mL, 36mmol）を加え、同温で 2 時間攪拌した。水を加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物（6.0g, 34mmol, 102%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.27 (9H, s), 7.03 (1H, ddd,  $J=1.1, 4.9, 7.3\text{Hz}$ ), 7.68–7.72 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.23–8.27 (2H, m).

【0378】

製造例 214. N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド

tert-ブチルリチウム（1.5Mペンタン溶液, 10mL, 15mmol）およびジエチルエーテル（50mL）の混合液に、 $-78^\circ\text{C}$  で製造例 213 に記載の 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド（900mg, 5.0mmol）のジエチルエーテル（10mL）溶液を滴下し、同温で 90 分攪拌した。同温下モルホリン-4-カルバルデヒド（1.0mL, 10mmol）を滴下し、徐々に室温まで昇温した。反応液に水およびテトラヒドロフランを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）により精製し、標記化合物（880mg, 4.3mmol, 85%）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.38 (9H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=4.9, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 7.5\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, dd,  $J=2.0, 4.9\text{Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 10.9 (1H, brs).

【0379】

製造例 215. (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール

製造例 214 に記載の N-(3-ホルミルピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチルプロピオナミド（500mg, 2.4mmol）および 5N 水酸化ナトリウム水溶液（7mL）の混合液を、90 分加熱還流した。放冷後、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：酢酸エチル＝1：5）により精製し、標記化合物（160mg, 1.2mmol, 53%）を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.31 (2H, s), 5.13 (1H, brs), 5.62 (2H, s), 6.51 (1H, dd,  $J=5.0, 7.3\text{Hz}$ ), 7.34–7.36 (1H, m), 7.81–7.82 (1H, m).

【0380】

製造例 216. 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド

製造例 215 に記載の (2-アミノピリジン-3-イル)-メタノール（130mg, 1.1mmol）およびジクロロメタン（10mL）の混合液に、室温で二酸化マンガン（

1. 3 g, 15 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物(108 mg, 0.88 mmol, 83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, dd,  $J=4.9, 7.5\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=1.9, 7.5\text{Hz}$ ), 8.23 (1H, dd,  $J=1.9, 4.9\text{Hz}$ ), 9.86 (1H, s).

【0381】

製造例 217. 2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 216 に記載の 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド (8.0 mg, 0.066 mmol) およびエタノール (2 mL) の混合液に、ジエチルマロネート (0.50 mL, 3.3 mmol) およびピペリジン (0.20 mL, 2.0 mmol) を加え、70 °C で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1: 10) により精製し、標記化合物 (9.2 mg, 0.042 mmol, 64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=1.7, 7.9\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, s), 8.87-8.88 (1H, m), 12.16 (1H, brs).

【0382】

製造例 218. 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 217 に記載の 2-ヒドロキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (95 mg, 0.44 mmol)、ジクロロメタン (4 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合液に、N-フェニルピス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (230 mg, 0.65 mmol)、トリエチルアミン (0.18 mL, 1.3 mmol) および触媒量の 4- (ジメチルアミノ) ピリジンを加え、室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) により精製し、標記化合物 (22 mg, 0.063 mmol, 14%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.54 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=4.3, 8.2\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, s), 9.28 (1H, dd,  $J=2.0, 4.2\text{Hz}$ ).

【0383】

製造例 219. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例 218 に記載の 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (22 mg, 0.063 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.3 mg, 0.0063 mmol)、1-メチル-2-ピロリジノン (1.5 mL) の混合液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.033 mL, 0.19 mmol) およびギ酸 (0.0036 mL, 0.094 mmol) を加え、100 °C で 45 分攪拌した。放冷後、NH シリカゲルを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣に水、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (8.1 mg, 0.040 mmol, 64%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=4.3, 8.2\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, dd,  $J=2.0, 4.2\text{Hz}$ ), 9.69 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

【0384】

製造例 220. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド

製造例 191 と同様の手法により、3-プロモベンジルアミン 塩酸塩 (1.3 g, 5.8 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (1.0 g, 5.8 mmol)



mol)から標記化合物(1.4 g, 4.0 mmol, 70%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.75 (1H, brs), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=4.2, 8.2Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.24 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.8, 4.2Hz).

【0385】

製造例 221. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ブromoベンジルアミド

製造例 191 と同様の手法により、4-ブromoベンジルアミン 塩酸塩 (1.3 g, 5.8 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (1.0 g, 5.8 mmol) から標記化合物 (1.3 g, 3.9 mmol, 68%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 6.63 (1H, brs), 7.26-7.29 (2H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0Hz), 8.99 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

【0386】

製造例 222. 3-アミノメチルフェノール

製造例 47 と同様の手法により、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.0 g, 24 mmol) から標記化合物 (2.9 g, 24 mmol, 97%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.60 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=7.5Hz), 6.68-6.70 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m).

【0387】

製造例 223. 2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド

製造例 191 と同様の手法により、製造例 222 に記載の 3-アミノメチルフェノール (0.60 g, 4.9 mmol) および 2-アミノニコチン酸 (0.67 g, 4.9 mmol) から標記化合物 (0.63 g, 2.6 mmol, 53%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.34 (2H, d, J=5.9Hz), 6.56-6.61 (2H, m), 6.69-6.71 (2H, m), 7.06-7.10 (3H, m), 7.93 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 8.91 (1H, t, J=6.0Hz), 9.30 (1H, s).

【0388】

製造例 224. 2-アミノ-6-クロロニコチン酸

2, 6-ジクロロニコチン酸 (40 g (純度 90%), 0.19 mol)、アセトアミド (80 g, 1.4 mol)、炭酸カリウム (78 g, 0.56 mol)、塩化銅 (I) (0.93 g, 9.4 mmol) およびキシレン (80 mL) の混合物にトリス (2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミン (3.0 mL, 9.4 mmol) を加え、145℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に塩化銅 (I) (0.46 g, 4.6 mmol) を加え、145℃で終夜攪拌した。反応液を 105℃に冷却した後、水 (100 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌し、室温まで放冷した。5 N 塩酸 (150 mL) を加え、クエン酸水溶液で中和後、酢酸エチルを加えセライトを用いてろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ヘキサン系より再結晶を行い、標記化合物 (1.4 g, 8.3 mmol, 4.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.61 (1H, d, J=8.1Hz), 7.53 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J=8.1Hz).

【0389】

製造例 225. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-クロロニコチナミド

製造例 191 と同様の手法により、製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (0.90 g, 4.2 mmol) および製造例 224 に記載の 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 (1.5 g, 8.4 mmol) から標記化合物 (0.43 g, 1.2 mmol, 28%) を白色固体として得た。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28–7.31 (1H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, brs), 7.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.92–8.95 (1H, m).

【0390】

製造例 226. キノリン-6-カルボチオニックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.577 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.90 g, 11.7 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。その後その反応液に製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン (2.49 g, 11.7 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (4.31 g, 定量的) を白色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (310 mg, 0.84 mmol)、2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド (ローソン試薬) (1.4 g, 3.4 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を、1時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加えNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) により精製し、標記化合物 (55 mg, 0.14 mmol, 17%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.93 (2H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26–7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=2.1, 8.9\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.94 (1H, dd,  $J=1.6, 4.2\text{Hz}$ ), 10.9 (1H, brs).

【0391】

製造例 227. 1-キノリン-6-イル-エタノン

窒素雰囲気下、6-プロモキノリン (4.4 g, 21.3 mmol)、1-エトキシビニル (トリノ-ブチル) チン (10 g, 27.69 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (1.2 g, 1.7 mmol) をトルエン (120 mL) に溶解させ、80℃で7時間攪拌した。室温下、反応溶液に5M塩酸 (30 mL) およびテトラヒドロフラン (150 mL) を加え15時間攪拌した。反応液を細粉した氷を入れた飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) に注ぎ、pH 8–9 に調整してセライト濾過した。ろ液を酢酸エチルで2回抽出し、飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。有機層を減圧留去後、赤褐色油状物 (16.8 g) の残渣を得た。これに酢酸エチル (20 mL) を加え溶解後、シリカゲル (80 mL) を加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:5) についてヘキサン: 酢酸エチル=60:40) にて精製し、黄色固形物 (4.16 g) を得た。この黄色固形物を酢酸エチル (100 mL) に溶解後、1M塩酸 (70, 50 mL) で2回抽出し、水層を炭酸水素ナトリウムでpH 8とした後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、有機層を減圧留去後、標記化合物 (2.98 g, 17.4 mmol, 77%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{Acetone}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.73 (3H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.4, 4.4\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 8.50–8.53 (1H, m), 8.70 (1H, m), 9.02 (1H, m).

【0392】

製造例 228. ジチオカルボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル

窒素雰囲気下、キノリン-6-イルアミン (2.88 g, 20 mmol) および HBF<sub>4</sub> 水溶液 (48% W/W, 11 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、-10℃から-15℃にて、3-メチル-1-ニトロソオキシブタン (10.7 mL, 60 mmol) を少しずつ加えた後、1時間攪拌した。-10℃から-15℃にて、ジエチルエーテル (200 mL) を少しずつ加え、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート (6.85 g) を黄赤色の固体として得た。

次に、カリウム O-エチル ジチオカーボネート (802 mg, 5 mmol)、水 (20 mL) およびジエチルエーテル (30 mL) の溶液に、氷冷下キノリン-6-ジアゾニウム テトラフルオロボレート (665 mg, 2 mmol) を少しずつ加えた後、18時間攪拌した。この反応溶液に水 (100 mL) を加え、ジエチルエーテル (50 mL) で抽出し、食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した後、減圧留去し、赤色油状物の残渣 (0.462 g) を得た。この残渣の0.2 gを薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) にて精製し、標記化合物 (50 mg, 0.2 mmol) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.31(3H, t, J=7.2 Hz), 4.66(2H, q, J=7.2 Hz), 7.60(1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 7.86(1H, m), 8.13(1H, d, J=8.8 Hz), 8.18(1H, m), 8.41(1H, m), 9.01(1H, m).

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

#### 【0393】

##### 製造例229. 4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、3,4-ジヒドロキシ-ベンゾニトリル (1.36 g, 10 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (1.5 g, 13 mmol) のジメチルスルホキシド (15 mL) 溶液に、室温下ベンジルクロリド (1.5 mL, 13 mmol) を加え24時間攪拌した。反応溶液にシリカゲル (100 mL) を少しずつ加え吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=7:3) にて4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル (2.38 g) の淡黄色油状物を得、これをさらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 ついで酢酸エチル ついで酢酸エチル: メタノール=90:10 ついで85:15) にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル (0.588 g, 2.61 mmol, 24.8%) を淡黄色固形物として得た。

窒素雰囲気下、得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル (300 mg, 1.33 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (300 mg, 2.66 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル (0.204 mL, 2.66 mmol) を少しずつ加え、2日間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲル (25 mL) を加え、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=7:3)、ついでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=7:3) にて精製し、標記化合物 (306 mg, 0.829 mmol, 85.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.46(3H, s), 5.26(2H, s), 5.27(2H, s), 7.26(1H, d, J=8.4 Hz), 7.36-7.44(4H, m), 7.45(1H, d, J=2.4 Hz), 7.50-7.53(2H, m)

#### 【0394】

##### 製造例230. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

3-ヒドロキシベンゾニトリル (1.19 g, 10 mmol) および4-ブromo-2-メチル-2-ブテン (1.66 g, 10 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.66 g, 12 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル 50 mL で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=95:5) にて精製し、標記化合物 (1.71

g, 10 mmol, 99.4%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 7.13(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.15(1H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz).

【0395】

製造例 231. 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル

製造例 230 に記載の 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンゾニトリル (1.71 g, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0.57 g, 15 mmol) を加え、70℃に加熱した後 2 時間攪拌を続けた。反応液を氷冷後、水 (0.6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL)、水 (1.8 mL) の順で加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (20 mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (1.50 g, 8.52 mmol, 85.2%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.77(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.83(1H, d, J=2.4Hz), 6.87(1H, s), 7.23(1H, t, J=8.4Hz).

【0396】

製造例 232. (3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル

3-シアノベンジルブロミド (9.8 g, 50 mmol) およびトリエチルホスファイト (9.97 g, 60 mmol) を 140℃で 3 時間攪拌した。得られた残渣を蒸留し、145℃/1 mmHg の溜分を集め、標記化合物 (10 g, 39.5 mmol, 79.1%) を無色油状物として得た。

【0397】

製造例 233. 3-(2-メチルプロペニル) ベンゾニトリル

水素化ナトリウム (0.40 g, 10 mmol, 60% in oil) をテトラヒドロフラン (5 mL) に懸濁し、室温で攪拌下、製造例 230 で得られた (3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (2.53 g, 10 mmol) を滴下した。60℃で一時間攪拌した後、室温に戻しアセトン (0.92 g, 20 mmol) を滴下した、さらに室温にて 30 分攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 97:3) で精製し、標記化合物 (0.44 g, 2.80 mmol, 28%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.85(3H, s), 1.93(3H, s), 6.23(1H, s), 7.40-7.50(4H, m).

【0398】

製造例 234. (3-(2-メチルプロペニル)-ベンゾニトリル)

製造例 233 に記載の 3-(2-メチルプロペニル) ベンゾニトリル (0.44 g, 2.8 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0.16 g, 4.2 mmol) を加え、70℃に加熱した後 2 時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0.16 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 mL)、水 (0.48 mL) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (10 mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (0.40 g, 2.48 mmol, 88.7%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 6.27(1H, s), 7.11-7.28(4H, m).

【0399】

製造例 235. 3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル

カリウム *tert*-ブトキシド (1.12 g, 10 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁し、室温で攪拌下、(3-シアノベンジル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (2.53 g, 10 mmol) を滴下した。室温にて1時間攪拌した後、シクロペンタノン (0.84 g, 10 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加えた後、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=97:3) で精製し、標記化合物 (1.32 g, 7.21 mmol, 72.3%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65–1.79(4H, m), 2.47–2.58(4H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.33(1H, s), 7.40–7.57(4H, m).

#### 【0400】

#### 製造例236. 3-シクロペンチリデンメチル-ベンジルアミン

製造例235に記載の3-シクロペンチリデンメチルベンゾニトリル (1.32 g, 7.21 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、室温で攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (0.41 g, 10.8 mmol) を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0.41 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.41 mL)、水 (1.23 mL) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (20 mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (1.30 g, 6.95 mmol, 96.4%) を無色油状物として得た。

#### 【0401】

#### 製造例237. (5-ブロモチオフェン-2-イル) メタノール

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (25 g, 131 mmol) をエタノール-テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒 (200 mL) に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (1.86 g, 49 mmol) を少量ずつ加え、30分攪拌を続けた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え30分攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) にて抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10) で精製し、標記化合物 (6.7 g, 34.7 mmol, 26.5%) を無色油状物として得た。

#### 【0402】

#### 製造例238. 2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン

製造例237に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イル) メタノール (6.7 g, 34.7 mmol) をジエチルエーテル (40 mL) に溶解し、これに濃塩酸10 mLを加え、室温にて8時間激しく攪拌した。反応液に氷水 (200 mL) を加え、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中性にした後、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、標記化合物 (7.3 g, 34.5 mmol, 99.4%) を無色油状物として得た。

#### 【0403】

#### 製造例239. (5-ブロモチオフェン-2-イルメチル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル

製造例238に記載の2-ブロモ-5-クロロメチルチオフェン (7.3 g, 34.5 mmol) およびトリエチルホスファイト (6.35 g, 38.2 mmol) を140℃で3時間攪拌した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=50:50) で精製し、標記化合物 (8.82 g, 31.2 mmol, 90.3%) を赤褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27–1.36(6H, m), 3.25(2H, d, J=24Hz), 4.05–4.16(4H, m), 6.72(1H, d, J=3.6Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz).

#### 【0404】

#### 製造例240. 2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン

製造例 239 に記載の (5-ブロモチオフェン-2-イルメチル) ホスホニックアシッド ジエチルエステル (3.13 g, 10 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、この溶液に室温で攪拌下、水素化ナトリウム (0.40 g, 10 mmol, 60% in oil) を加えた。60℃にて30分攪拌した後、アセトン (1 g, 17.2 mmol) を加え、さらに30分攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、ヘキサン (50 mL) で抽出し、有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、標記化合物 (60 mg, 0.27 mmol, 2.7%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.90(3H, s), 1.93(3H, s), 6.27(1H, s), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.93(1H, d, J=3.6Hz):

【0405】

製造例 241. 5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 240 に記載の 2-ブロモ-5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン (60 mg, 0.27 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、160℃にてシアン化銅 (62 mg, 0.69 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を冷却後、濃アンモニア水 (5 mL) を加え、ジエチルエーテル (10 mL) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=95:5) で精製し、標記化合物 (15 mg, 0.092 mmol, 34%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.97(3H, s), 2.00(3H, s), 6.39(1H, s), 6.85(1H, d, J=4.0Hz), 7.50(1H, d, J=4.0Hz).

【0406】

製造例 242. C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 241 に記載の 5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-カルボニトリル (15 mg, 0.092 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、室温にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム (10 mg, 0.26 mmol) を加え、70℃に加温した後2時間攪拌した。反応液を氷冷後、水 (0.01 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.01 mL)、水 (0.03 mL) を順次加えた後、固体を濾過し、テトラヒドロフラン (5 mL) で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (14 mg, 0.083 mmol, 91.1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.09(2H, s), 6.33(1H, s), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, d, J=3.6Hz).

【0407】

製造例 243. 3-イソブチルベンジルアミン

製造例 234 に記載の 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン (100 mg, 0.621 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、これに10%パラジウム-炭素 (50%含水, 20 mg) を加え、室温で水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾過した後、溶媒を溜去し、標記化合物 (58 mg, 56.6%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 3.84(2H, s), 7.02-7.28(4H, m).

【0408】

製造例 244. 2-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン

カリウム tert-ブトキシド (1.81 g, 16.2 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) に懸濁し、室温で窒素気流下において攪拌しながらチオフェン-2-イルメチル トリフェニルホスホニウムクロリド (6.38 g, 16.2 mmol) を加え、室温にて30分攪拌した。その後反応溶液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド (1.13 g, 16.2 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) を加え、ヘキサン (50 mL) で抽出した。有機層をシリカゲル (10 g) に通し

て濾過し、ろ液を減圧下溜去し、標記化合物 (1.27 g, 8.47 mmol, 52.3%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.52(2H, m), 0.76–0.84(2H, m), 1.45(1H, m), 5.60(1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, dd,  $J=3.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J=3.2, 5.2\text{Hz}$ ), 7.05(1H, J=5.2Hz).

【0409】

製造例 245. 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-カルボキシアルデヒド

製造例 244 に記載の 2-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン (1.27 g, 8.47 mmol) を無水ジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、氷冷で攪拌下、 $n$ -ブチルリチウム (2.47 M ヘキサン溶液, 4.1 mL, 10.2 mmol) を滴下し、30 分攪拌した。反応液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド (2 g, 27.4 mmol) を加え、そのまま 30 分攪拌した。反応液に酢酸 (1 mL)、水 (10 mL) を順次加え、室温に戻した。反応液を酢酸エチル (50 mL) で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5) にて精製し、標記化合物 (960 mg, 5.39 mmol, 63.7%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.57–0.63(2H, m), 0.88–0.94(2H, m), 1.53–1.60(1H, m), 5.84(1H, dd,  $J=9.2, 15.6\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.80(1H, s).

【0410】

製造例 246. (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イル)メタノール

製造例 245 に記載の 5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-アルデヒド (960 mg, 5.39 mmol) をテトラヒドロフラン-エタノール (2:1) の混合溶媒 (30 mL) に溶解し、氷冷で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム (100 mg, 2.64 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液に酢酸 (0.5 mL)、水 (10 mL) を順次加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (930 mg, 5.19 mmol, 96.2%) を無色油状物として得た。

【0411】

製造例 247. 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン

製造例 246 に記載の (5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イル)メタノール (930 mg, 5.19 mmol)、トリフェニルホスフィン (2040 mg, 7.78 mmol) およびフタルイミド (1140 mg, 7.78 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、室温で攪拌下、アゾジカルボキシリクアシッドジメチルエステル (1140 mg, 7.78 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) を加え酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去した。残渣を  $\text{NH}$  シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) にて精製し、標記化合物 (330 mg, 1.07 mmol, 20.6%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.48(2H, m), 0.76–0.80(2H, m), 1.42–1.50(1H, m), 4.92(2H, s), 5.52(1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.47(1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.67–7.73(2H, m), 7.82–7.86(2H, m).

【0412】

製造例 248. C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イル)メチルアミン

製造例 247 に記載の 2-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフエン-2-イルメチル)イソインドール-1,3-ジオン (330 mg, 1.02 mmol) をエタノール

ル (50 mL) に溶解し、これにヒドラジン一水和物 (500 mg, 10 mmol) を加え、加熱還流下、2 時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液に 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (10 mL) および水 (100 mL) を加えヘキサン (50 mL) で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、標記化合物 (180 mg, 1.01 mmol, 98.6%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.44–0.48 (2H, m), 0.76–0.80 (2H, m), 1.42–1.50 (1H, m), 3.96 (2H, s), 5.52 (1H, dd,  $J=8.8, 15.6\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

#### 【0413】

#### 製造例 249. C- (5- (2, 2-ジシクロプロピルビニル) チオフェン-2-イル) メチルアミン

標記化合物を製造例 244 ないし 248 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.42–0.46 (2H, m), 0.61–0.66 (2H, m), 0.83–0.88 (4H, m), 1.16–1.23 (1H, m), 1.96–2.03 (1H, m), 3.96 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ).

#### 【0414】

#### 製造例 250. 4-クロロキナゾリン

4-ヒドロキシキナゾリン (7.94 g, 52.3 mmol) にオキシ塩化リン (64 mL, 687 mmol) および五塩化リン (14.89 g, 71.50 mmol) を加え、加熱還流下、20 分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を氷に注ぎ、濃アンモニア水を加え pH を 10 に調整した後、分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせたクロロホルム層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 (8.03 g, 48.8 mmol, 93%) を得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.64 (1H, dd,  $J=7.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, ddd,  $J=0.8, 7.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=0.8, 8.0\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, brs).

#### 【0415】

#### 製造例 251. メタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル

氷冷下、2-フルオロベンジルアルコール (4.40 g, 34.9 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (3.24 mL, 41.9 mmol) およびトリエチルアミン (5.84 mL, 41.9 mmol) を加え、室温に昇温し、終夜撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、標記化合物 (4.62 g, 65%) を茶色油状物として得た。このものは精製することなく、次の反応に用いた。

#### 【0416】

#### 製造例 252. 4- (2-フルオロベンジルオキシ) -ベンジルアミン

製造例 12 と同様の手法により、p-シアノフェノール (2.70 g, 22.7 mmol) および製造例 251 に記載のメタンスルホニックアシッド 2-フルオロベンジルエステル (4.63 g, 22.7 mmol) から標記化合物 (710 mg, 14%) を黄色油状物として得た。

#### 【0417】

#### 製造例 253. 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -ベンジルアミン

製造例 12 と同様の手法により、p-シアノフェノール (3.00 g, 25.2 mmol) および 4-フルオロベンジルプロミド (4.76 g, 25.2 mmol) から 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -ベンゾニトリル (5.89 g, 定量的) を得た。

次に、得られた 4- (4-フルオロベンジルオキシ) -ベンゾニトリル (1.5 g, 6.6 mmol) から製造例 12 と同様の手法により、標記化合物 (1.02 g, 67%) を黄色固体として得た。



## 【0418】

製造例 254. 5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 31 と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771 mg, 5 mmol) および 4-クロロフェノール(643 mg, 5 mmol) から、標記化合物(770 mg, 3.27 mmol, 65%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.72(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.30-7.32(2H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.67(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ )

## 【0419】

製造例 255. C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 32 と同様の手法により、製造例 254 に記載の 5-(4-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(350 mg, 1.49 mmol) から、標記化合物(307 mg, 1.28 mmol, 86%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.19(2H, brs), 3.81-3.82(2H, m), 6.53-6.54(1H, m), 6.69-6.70(1H, m), 7.10-7.13(2H, m), 7.42-7.45(2H, m).

## 【0420】

製造例 256. 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 31 と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771 mg, 5 mmol) および 2-クロロフェノール(643 mg, 5 mmol) から、標記化合物(516 mg, 2.19 mmol, 44%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.63(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.35-7.40(1H, m), 7.42-7.50(2H, m), 7.61-7.65(2H, m).

## 【0421】

製造例 257. C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 32 と同様の手法により、製造例 256 に記載の 5-(2-クロロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(356 mg, 1.51 mmol) から、標記化合物(305 mg, 1.27 mmol, 72%) を橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.10(2H, brs), 3.80(2H, s), 6.48-6.50(1H, m), 6.66-6.72(1H, m), 7.15-7.23(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.56-7.59(1H, m).

## 【0422】

製造例 258. 5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

製造例 31 と同様の手法により、5-ニトロチオフェン-2-カルボニトリル(771 mg, 5 mmol) および 2-フルオロフェノール(673 mg, 6 mmol) から、標記化合物(684 mg, 3.12 mmol, 77%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.76(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.33(1H, m), 7.35-7.41(1H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.79(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ).

## 【0423】

製造例 259. C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン

製造例 32 と同様の手法により、製造例 258 に記載の 5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル(350 mg, 1.60 mmol) から、標記化合物(298 mg, 1.33 mmol, 84%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.79(2H, s), 6.45-6.47(1H, m), 6.64-6.70(1H, m), 7.15-7.27(3H, m), 7.34-7.41(1H, m).

## 【0424】

製造例 260. 3-ブロモキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル(0.50 g, 2.7 mmol) および テトラヒドロフラン(10 mL) の混合物に、氷冷下 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン(0.76 g, 2.7 mmol) を加え、50℃で4時間



攪拌した。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、標記化合物(69mg, 0.26mmol, 10%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 【0425】

#### 製造例 261. 3-プロモ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例 260 に記載の 3-プロモ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (26mg, 0.098mmol) およびテトラヒドロフラン (2mL) の混合物に、メタノール (0.2mL)、水酸化リチウム 1 水和物 (4.1mg, 0.098mmol) および水 (0.2mL) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (27mg) を得た。

#### 【0426】

#### 製造例 262. キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (4.7g, 25mmol)、クロロホルム (80mL) の混合物に、氷冷下 3-クロロパーオキシベンゾイックアシッド (純度 65%, 8.6g, 33mmol) を加え、室温で 75 分攪拌した。反応液に水および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え分配し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (3.8g, 19mmol, 75%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (3H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=6.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, dd,  $J=1.8, 9.2\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, dd,  $J=0.9, 6.0\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ).

#### 【0427】

#### 製造例 263. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル

キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル N-オキシド (1.5g, 7.6mmol) にオキシ塩化リン (10mL) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、徐々に室温に昇温した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標記化合物 (0.47g, 2.1mmol, 28%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=0.6, 8.6\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.32-8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s).

#### 【0428】

#### 製造例 264. 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド リチウム塩

製造例 263 に記載の 2-クロロ-キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (40mg, 0.18mmol) から製造例 261 と同様の手法により、標記化合物 (54mg) を粗化合物として得た。

#### 【0429】

#### 製造例 265. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシーエトキシ)-ニコチン酸アシッド

エチレングリコール (0.50mL) に水素化ナトリウム (70mg, 1.7mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅 (I) および 2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド (30mg, 0.17mmol) を加え、110℃で 3 時間攪拌後、さらに 80℃で終夜攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよびアンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標記

化合物(14mg)を得た。

【0430】

製造例 266. 2-アミノ-6-エトキシニコチン酸アシッド

エタノール(0.50mL)および2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド(30mg, 0.17mmol)から製造例265と同様の手法により、標記化合物(35mg)を得た。

【0431】

製造例 267. 2-アミノ-6-イソプロポキシニコチン酸アシッド

イソプロパノール(0.50mL)および2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド(30mg, 0.17mmol)から製造例265と同様の手法により、標記化合物(60mg)を得た。

【0432】

製造例 268. 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

6-ヒドロキシニコチン酸アシッド(5.00g, 35.9mmol)の水(60mL)懸濁液に1N塩酸(20mL)を加え、110℃で3時間攪拌した。反応溶液を0℃まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.90g, 23.3mmol, 65%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 6.36 (1H, d, J=9.7Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.6, 9.7Hz), 8.03 (1H, d, J=2.6Hz).

【0433】

製造例 269. 5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例207と同様の手法により、製造例268に記載の6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(2.00g, 12.0mmol)から標記化合物(2.82g, 9.62mmol, 80%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 8.09 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=2.4Hz).

【0434】

製造例 270. 6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例269に記載の5-ヨード-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル(1.00g, 3.41mmol)、トリメチルシリルアセチレン(626μl, 4.43mmol)、酢酸パラジウム(II)(7.66mg, 34μmol)、トリフェニルホスフィン(17.9mg, 68μmol)、ヨウ化銅(I)(13mg, 68μmol)およびブチルアミン(674μl, 6.82mmol)をテトラヒドロフラン(6mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(551mg, 2.09mmol, 61%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.22 (9H, s), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, d, J=2.4Hz).

【0435】

製造例 271. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル

製造例270に記載の6-オキソ-5-トリメチルシラニルエチニル-1, 6-ジヒド

ローピリジン-3-カルボキシリクアシッド エチルエステル (545 mg, 2.07 mmol) およびヨウ化銅 (I) (5.9 mg, 31  $\mu$ mol) をエタノール (7 mL) およびトリエチルアミン (3 mL) に懸濁させ、75℃で20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、反応溶液に炭酸カリウム (572 mg, 4.14 mmol) を加え、さらに75℃で5時間撹拌した。反応液を0℃まで冷却した後、水を加え、析出した固体をろ取り、標記化合物 (303 mg) を褐色固体として得た。さらに、母液に酢酸エチルを加え抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し、標記化合物 (33 mg, 0.17 mmol) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

#### 【0436】

#### 実施例 1. (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール

製造例 3 に記載の (4-ブチル-3-メチル-フェニル)-キノリン-6-イル-メタノール (152 mg, 0.50 mmol) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、活性二酸化マンガン (510 mg, 5.0 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。セライト濾過して二酸化マンガンを除去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (56 mg, 37%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.98 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.40-1.49 (2H, m), 1.58-1.66 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.70 (2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.26-7.28 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.13-8.16 (1H, m), 8.20-8.22 (1H, m), 8.25-8.27 (2H, m), 9.03-9.04 (1H, m).

#### 【0437】

#### 実施例 2. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (3-ベンジルオキシフェニル)-アミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.577 mmol) に塩化チオニル (2 mL) を加え、加熱還流下で2時間撹拌した。その後、室温まで放冷し、減圧下過剰の塩化チオニルを留去した。得られた残渣を N, N'-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、3-ベンジルオキシアニリン (115 mg, 0.577 mmol)、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.866 mmol) およびジメチルアミノピリジン (1 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製し、標記化合物 (53 mg, 26%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.58-7.59 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.28 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.01-9.03 (1H, m).

#### 【0438】

#### 実施例 3. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.577 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.90 g, 11.7 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。その後その反応液に製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (2.49 g, 11.7 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、室温で終夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (4.31 g, 定量的) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.65 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.48 (1H, brs), 6.97–7.00 (2H, m), 7.31–7.35 (3H, m), 7.37–7.45 (4H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22–8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–9.00 (1H, m).

【0439】

実施例 4. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例 3 と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 5 に記載の 3-ベンジルオキシベンジルアミン (126 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (102 mg, 48%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.57 (1H, brs), 6.92–6.95 (1H, m), 6.98–7.02 (2H, m), 7.27–7.32 (2H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.41–7.43 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22–8.25 (1H, m), 8.32 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–9.00 (1H, m).

【0440】

実施例 5. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェノキシベンジルアミド

実施例 3 と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 6 に記載の 4-フェノキシベンジルアミン (115 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (63 mg, 31%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, brs), 7.00–7.03 (4H, m), 7.10–7.14 (1H, m), 7.32–7.38 (4H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 8.05–8.08 (1H, m), 8.15–8.17 (1H, m), 8.23–8.25 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.98–9.00 (1H, m).

【0441】

実施例 6. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 3 と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.58 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (115 mg, 0.58 mmol) から標記化合物 (140 mg, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.69 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, brs), 6.92–6.95 (1H, m), 7.01–7.05 (3H, m), 7.09–7.14 (2H, m), 7.30–7.36 (3H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.21–8.24 (1H, m), 8.32 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98–8.99 (1H, m).

【0442】

実施例 7. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例 3 と同様の手法を用いて、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (42 mg, 0.234 mmol) および製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (50 mg, 0.234 mmol) から標記化合物 (41 mg, 47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.62 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30–7.35 (3H, m), 7.37–7.45 (4H, m), 7.85–7.88 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.11 (1H, s).

【0443】

実施例 8. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

製造例 8 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド (20 mg, 0.0719 mmol) および 2-(4-クロロメチル-フェノキシメチル)-ピリジン 塩酸塩 (12 mg, 0.0719 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (298 mg, 2.16 mmol) を加

え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 369.2 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 4.60(2H, s), 5.37(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz), 7.74-7.77(1H, m), 7.82-7.85(1H, m), 7.92-7.94(1H, m), 8.18-8.20(1H, m), 8.29-8.35(2H, m), 8.59-8.60(1H, m), 8.70-8.71(1H, m), 8.79-8.81(1H, m), 9.08-9.09(1H, m).

【0444】

実施例9. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (ビフェニル-3-イルメチル)-アミド

実施例3と同様の手法を用いて、6-キノリンカルボキシリクアシッド(50mg, 0.289mmol)および製造例9に記載のC-ビフェニル-3-イル-メチルアミン(48mg, 0.263mmol)から標記化合物(20mg, 21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.79(2H, d, J=5.6Hz), 6.62(1H, brs), 7.34-7.49(6H, m), 7.55-7.62(4H, m), 8.08(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-9.00(1H, m).

【0445】

実施例10. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド

実施例3と同様の手法を用いて、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(100mg, 0.617mmol)および製造例4に記載の4-ベンジルオキシベンジルアミン(132mg, 0.617mmol)から標記化合物(121mg, 55%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.59(2H, d, J=5.6Hz), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96-6.98(2H, m), 7.27-7.30(3H, m), 7.33-7.44(5H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.65-7.66(1H, m), 7.69-7.70(1H, m), 8.83-8.84(1H, m).

【0446】

実施例11. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(33mg, 0.167mmol)およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド(30mg, 0.167mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(89mg, 0.20mmol)およびトリエチルアミン(28μL, 0.20mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル系）で精製し、標記化合物(37mg, 62%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.68(2H, d, J=6.0Hz), 6.50(1H, brs), 6.94(1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.02-7.04(3H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 7.88(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.18(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

【0447】

実施例12. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例11と同様の手法を用いて、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド(30mg, 0.185mmol)および製造例7に記載の3-フェノキシベンジルアミン(37mg, 0.185mmol)から標記化合物(22mg, 35%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.64(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.60(1H, brs), 6.92-6.94(1H, m), 7.00-7.02(3H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.30-7.41(4H, m), 7.59-7.61(1H, m), 7.69(1H, s), 7.69-7.70(1H, m), 8.83(1H, s).

【0448】

実施例 13. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-メチル-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例 8 と同様の手法を用いて、製造例 8 で得たキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミド (10 mg, 0.0359 mmol) および 3-メチルベンジルクロリド (5 mg, 0.0359 mmol) から標記化合物 (2.5 mg, 18%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.38(3H, s), 4.66(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.04(2H, s), 6.50(1H, brs), 6.97-7.00(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.22-7.35(5H, m), 7.46-7.50(1H, m), 8.06(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23-8.26(1H, m), 8.33(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99-9.00(1H, m).

【0449】

実施例 14. (4-ベンジルオキシ-フェニル)-キノリン-6-イルメチル-アミン

水素化アルミニウムリチウム (52 mg, 1.37 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、製造例 10 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド (4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド (194 mg, 19%) のテトラヒドロフラン溶液を加え、加熱還流下、3 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (62 mg, 33%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.97(1H, brs), 4.49(2H, s), 4.98(2H, s), 6.61-6.64(2H, m), 6.84-6.86(2H, m), 7.30-7.42(6H, m), 7.73(1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.89-8.90(1H, m).

【0450】

実施例 15. (4-ベンジルオキシ-ベンジル)-キノリン-6-イル-アミン

水素化アルミニウムリチウム (58 mg, 1.54 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、製造例 11 に記載の 4-ベンジルオキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド (218 mg, 0.615 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を加え、加熱還流下、7 時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (147 mg, 70%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.27(1H, m), 4.36(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.24-7.27(1H, m), 7.31-7.45(7H, m), 7.87-7.91(2H, m), 8.61-8.62(1H, m).

【0451】

実施例 16. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

製造例 12 に記載の 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン (129 mg, 0.558 mmol) および ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (100 mg, 0.558 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (296 mg, 0.670 mmol) および トリエチルアミン (93  $\mu\text{l}$ , 0.670 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (148 mg, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.64(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.42(1H, brs), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, td,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15–7.21(2H, m), 7.31–7.38(3H, m), 7.88(1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.12(1H, s).

【0452】

実施例 17. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、製造例 12 に記載の 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン (87 mg, 0.376 mmol) およびイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (61 mg, 0.376 mmol) から標記化合物 (64 mg, 45%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.60(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 6.44(1H, brs), 6.96(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dt,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32–7.40(2H, m), 7.61(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.70(1H, s), 8.84(1H, s).

【0453】

実施例 18. イソキノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、製造例 13 に記載のイソキノリン-6-カルボキシリクアシッド (5 mg, 0.0289 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (6 mg, 0.0289 mmol) から標記化合物 (3.4 mg, 33%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.70(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.57(1H, brs), 6.94–6.96(1H, m), 7.02–7.04(3H, m), 7.11–7.15(2H, m), 7.32–7.37(3H, m), 7.72–7.74(1H, m), 7.96–7.98(1H, m), 8.05–8.07(1H, m), 8.26(1H, s), 8.61–8.62(1H, m), 9.32–9.33(1H, m).

【0454】

実施例 19. ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、ベンゾ-2, 1, 3-チアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド メチルエステルの水酸化ナトリウムによる加水分解で得られた 2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキシリクアシッド (30 mg, 0.167 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (33 mg, 0.167 mmol) から標記化合物 (43 mg, 71%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.67(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.65(1H, brs), 6.94(1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.01–7.03(3H, m), 7.10–7.14(2H, m), 7.30–7.36(3H, m), 8.01–8.07(2H, m), 8.37(1H, s).

【0455】

実施例 20. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、製造例 14 に記載の [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (9 mg, 0.0517 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (6 mg, 0.0517 mmol) から標記化合物 (14 mg, 76%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.73(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.92–6.94(1H, m), 7.01–7.03(2H, m), 7.07–7.17(3H, m), 7.26–7.36(3H, m), 7.70(1H, dd,  $J=4.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.39(1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.51(1H, brs), 8.57(2H, s), 9.06(1H, dd,  $J=1.6, 4.4\text{Hz}$ ).

【0456】

実施例 21. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルオキシ



シベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、製造例 14 に記載の[1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (10 mg, 0.0574 mmol) および製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (12 mg, 0.0574 mmol) から標記化合物 (11 mg, 52%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.68(2H, d, J=6.4Hz), 5.08(2H, s), 6.97-6.99(2H, m), 7.32-7.45(6H, m), 7.69(1H, dd, J=4.4, 8.8Hz), 8.36-8.39(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.54-8.60(2H, m), 9.04-9.06(1H, m).

**【0457】**

実施例 22. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (4-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-アミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol) および製造例 15 に記載の C-(4-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (60 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (9 mg, 8%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.74(2H, d, J=4.4Hz), 6.79(1H, dd, J=2.4Hz, 5.6Hz), 6.88(1H, d, J=2.4Hz), 7.10-7.12(2H, m), 7.43-7.49(4H, m), 7.81(1H, brs), 8.14-8.19(2H, m), 8.26-8.28(1H, m), 8.40-8.44(2H, m), 8.99-9.0(1H, m).

**【0458】**

実施例 23. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol) および製造例 16 に記載の 3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン (65 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (28 mg, 25%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.64(1H, brs), 6.88-6.91(1H, m), 6.99-7.06(5H, m), 7.12-7.14(1H, m), 7.31-7.35(1H, m), 7.47-7.50(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15-8.17(1H, m), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, m), 9.00-9.01(1H, m).

**【0459】**

実施例 24. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 17 に記載の 3-(4-メトキシフェノキシ)-ベンジルアミン (66 mg, 0.30 mmol) から標記化合物 (28 mg, 25%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.79(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 6.55(1H, brs), 6.84-6.89(3H, m), 6.95-6.99(3H, m), 7.05-7.07(1H, m), 7.46(2H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.03(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.23(1H, m), 8.29(1H, d, J=2.0Hz), 8.98(1H, dd, J=2.0, 4.4Hz).

**【0460】**

実施例 25. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 18 に記載の 3-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-ベンジルアミン (77 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (39 mg, 32%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.68(1H, brs), 6.93-6.95(1H, m), 7.05-7.06(1H, m), 7.14-7.25(3H, m), 7.31-7.47(4H, m), 8.04(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.2(1H, m), 8.31(1H, d, J=2.0Hz), 8.



97(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

【0461】

実施例 26. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (50 mg, 0.29 mmol) および製造例 19 に記載の 3-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミン (63 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (70 mg, 65%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.71(2H, d, J=6.0Hz), 6.63(1H, brs), 6.69-6.73(1H, m), 6.78-6.83(2H, m), 6.96-6.98(1H, m), 7.07(1H, s), 7.18(1H, d, J=7.6Hz), 7.24-7.30(1H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.06(1H, d, J=2.0, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.25(1H, m), 8.33(1H, d, J=1.6Hz), 8.99(1H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

【0462】

実施例 27. 2-(3-フェノキシフェニル)-N-キノリン-6-イルアセタミド

実施例 16 と同様の手法により、6-アミノキノリン (50 mg, 0.347 mmol) および 3-フェノキシフェニルアセティックアシッド (79 mg, 0.347 mmol) から標記化合物 (116 mg, 94%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.77(2H, s), 6.98-7.06(4H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.34-7.44(6H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.09-8.16(1H, m), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.83(1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

【0463】

実施例 28. N-ベンゾチアゾール-6-イル-2-(3-フェノキシフェニル)-アセタミド

実施例 16 と同様の手法により、6-アミノベンゾチアゾール (50 mg, 0.333 mmol) および 3-フェノキシフェニルアセティックアシッド (76 mg, 0.333 mmol) から標記化合物 (118 mg, 95%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.75(2H, s), 6.97-7.22(6H, m), 7.31(1H, brs), 7.34-7.40(4H, m), 8.01(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, s).

【0464】

実施例 29. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (10 mg, 0.0577 mmol) および製造例 20 に記載の 4-(フラン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン (12 mg, 0.0577 mmol) から標記化合物 (0.7 mg, 4%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.66(2H, d, J=5.6Hz), 5.02(2H, s), 6.48(1H, brs), 6.99-7.02(2H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.35-7.36(2H, m), 7.47-7.50(2H, m), 8.05-8.08(1H, m), 8.16-8.18(1H, m), 8.24-8.27(1H, m), 8.33(1H, s), 9.00(1H, s).

【0465】

実施例 30. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (10 mg, 0.0577 mmol) および製造例 21 に記載の 4-(チオフェン-2-イルメトキシ)-ベンジルアミン (13 mg, 0.0577 mmol) から標記化合物 (11 mg, 53%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.65(2H, d, J=5.6Hz), 5.23(2H, s), 6.60(1H, brs), 6.97-7.03(3H, m), 7.11-7.12(1H, m), 7.32-7.34(3H, m), 7.45-7.48(1H, m), 8.05-8.07(1H, m), 8.13-8.16(1H, m), 8.21-8.23(1H, m), 8.32(1H, s), 8.97-8.9

9(1H, m).

【0466】

実施例 31. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (50 mg, 0.289 mmol) および製造例 22 に記載の 4-(チオフェン-3-イルメチル)-ベンジルアミン (63 mg, 0.289 mmol) から標記化合物 (78 mg, 72%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.65(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.08(2H, s), 6.51(1H, brs), 6.96-6.99(2H, m), 7.14-7.16(1H, m), 7.32-7.36(4H, m), 7.46-7.49(1H, m), 8.04-8.07(1H, m), 8.15(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22-8.24(1H, m), 8.32(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99(1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ).

【0467】

実施例 32. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(1-フェニルーエトキシ)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (123 mg, 0.712 mmol) および製造例 23 に記載の 4-(1-フェニルーエトキシ)-ベンジルアミン (172 mg, 0.712 mmol) から標記化合物 (219 mg, 80%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.58(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.31(1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.47(1H, brs), 6.86(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.26-7.27(2H, m), 7.32-7.39(3H, m), 7.46(1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.30(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97-8.98(1H, m).

【0468】

実施例 33. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (6-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル)-ベンジルアミド

実施例 16 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (56 mg, 0.325 mmol) および製造例 24 に記載の C-(6-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メチルアミン (65 mg, 0.325 mmol) から標記化合物 (32 mg, 28%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.73(2H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.89-6.91(1H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.21-7.23(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.64(1H, brs), 7.65-7.68(1H, m), 7.73-7.77(1H, m), 8.11(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.01-9.03(1H, m).

【0469】

実施例 34. キノリン-6-カルボキシリクアシッド ((5-(3-シアノーフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 25 に記載の C-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (200 mg, 0.703 mmol) および 6-キノリンカルボキシリクアシッド (123 mg, 0.703 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (373 mg, 0.844 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 mL, 1.41 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物 (170 mg, 55%) を無色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-ブロモ

フェノキシ) -チオフェン-2-イルメチル) -アミドおよび脱プロモ体の混合物 (130 mg, 0.303 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、ジンク シアニド (71 mg, 0.605 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (70 mg, 0.061 mmol) を加え、100℃で1時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (25 mg, 21%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.80(2H, d, J=5.2Hz), 6.49(1H, d, J=4.0Hz), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d, J=3.6Hz), 7.30-7.45(4H, m), 7.48(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.17(1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.27(1H, m), 8.35(1H, d, J=2.0Hz), 8.99-9.01(1H, m).

【0470】

実施例 35. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド ((5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 25 に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (141 mg, 0.496 mmol) およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (89 mg, 0.496 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (263 mg, 0.595 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL, 0.992 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド ((5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物 (120 mg, 53%) を黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミドおよび脱プロモ体の混合物 (120 mg, 0.269 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) の溶液に、ジンク シアニド (63 mg, 0.538 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (62 mg, 0.054 mmol) を加え、140℃で14時間攪拌し、140℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (6.2 mg, 6%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.78(2H, d, J=6.0Hz), 6.48(1H, d, J=4.0Hz), 6.57(1H, brs), 6.83(1H, d, J=4.0Hz), 7.30(1H, s), 7.32-7.35(1H, m), 7.39-7.43(2H, m), 7.90(1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J=8.8Hz), 8.51(1H, d, J=1.6Hz), 9.13(1H, s).

【0471】

実施例 36. 2-アミノ-N-(5-(3-シアノフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 25 に記載のC-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (366 mg, 1.29 mmol) および2-アミノピリジン-3-カルボキシリックアシッド (178 mg, 1.29 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (685 mg, 1.55 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 mL, 2.58 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製

し、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱ブロモ体の混合物 (344 mg, 66%) を黄色固体として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドおよび脱ブロモ体の混合物 (100 mg, 0.247 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 溶液に、ジンク シアニド (58 mg, 0.495 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (285 mg, 0.247 mmol) を加え、140℃で3時間半撹拌した。反応液を室温まで戻し、反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (9 mg, 10%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.36(2H, brs), 6.41(1H, brs), 6.47-6.48(1H, m), 6.59-6.62(1H, m), 6.79-6.80(1H, m), 7.31-7.34(2H, m), 7.37-7.44(2H, m), 7.61-7.63(1H, m), 8.17-8.19(1H, m).

【0472】

実施例 37. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(ヒドロキシーフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 26 に記載のC-(5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (180 mg, 0.578 mmol) および6-キノリンカルボキシリックアシッド (100 mg, 0.578 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (307 mg, 0.694 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 mL, 1.16 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド (73 mg, 27%) を淡黄色固体として得た。

得られたキノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド (73 mg, 0.156 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) およびチオアニソール (100 μl) を加え、室温で30分撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール系) で精製し、標記化合物 (47 mg, 80%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.39(1H, d, J=3.6Hz), 6.59-6.62(2H, m), 6.64-6.67(1H, m), 6.74(1H, d, J=3.6Hz), 6.83(1H, brs), 7.17(1H, t, J=8.4Hz), 7.49(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.14(1H, d, J=8.4Hz), 8.24-8.26(1H, m), 8.33(1H, d, J=2.0Hz), 8.98-8.99(1H, m).

【0473】

実施例 38. 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

製造例 27 に記載のナトリウム 4-((2-アミノピリジン-3-カルボニル)-アミノ)-メチル)-フェノレート (100 mg, 0.377 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液に、O-ニトロベンジルクロリド (65 mg, 0.379 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (51 mg, 37%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.55(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.23(1H, brs), 6.39(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.98(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.50-7.52(1H, m), 7.58-7.60(1H, m), 7.67-7.71(1H, m), 7.87-7.89(1H, m), 8.15-8.18(2H, m).

【0474】

実施例 39. 2-アミノ-N-(4-(2-アミノベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例 38 に記載の 2-アミノ-N-(4-(2-ニトロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミドのエタノール-テトラヒドロフラン-水 (3:1:1.5) の混合溶媒に溶解し、鉄粉 (4 mg) および塩化アンモニウム (85 mg) を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。さらに、鉄粉 (10 mg) および塩化アンモニウム (20 mg) を追加し、加熱還流下 2 時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、セライト濾過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (9 mg, 98%) を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.53(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.04(2H, s), 6.24(1H, brs), 6.51(2H, brs), 6.57-6.60(1H, m), 6.72-6.79(2H, m), 6.99(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.16-7.20(2H, m), 7.28(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.58-7.60(1H, m), 8.13-8.14(1H, m).

【0475】

実施例 40. 2-アミノ-N-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-6-クロロニコチナミド

製造例 28 に記載の (4-アミノメチルフェニル)-ベンジルアミン (369 mg, 1.74 mmol) および 2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド (300 mg, 1.74 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (310 mg, 49%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.32-4.34(3H, m), 4.45(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.07(1H, brs), 6.54-6.63(5H, m), 7.03(1H, dd,  $J=2.4$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35-7.36(4H, m), 7.48(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

【0476】

実施例 41. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノ-ベンジル)-ニコチナミド

製造例 29 に記載の (4-アミノメチルフェニル)-フェニルアミン (345 mg, 1.74 mmol) および 2-アミノ-6-クロロニコチン酸アシッド (300 mg, 1.74 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (360 mg, 59%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.51(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.74(1H, s), 6.16(1H, brs), 6.57(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.58(2H, s), 6.94-6.97(1H, m), 7.04-7.09(4H, m), 7.21-7.30(4H, m), 7.52(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

【0477】

実施例 42. 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-ニコチナミド

製造例 30 に記載の (4-アミノメチル-ベンジル)-フェニルアミン (369 mg, 1.74 mmol) および 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 (300 mg, 1.74 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (924 mg, 2.09 mmol) および トリエチルアミン (0.49 mL, 3.48 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え分配し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (479 mg, 75%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (1H, brs), 4.31 (2H, s), 4.57 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.21 (1H, brs), 6.57 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.58 (2H, s), 6.61-6.63 (2H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

#### 【0478】

実施例 43. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリックアシッド (87 mg, 0.54 mmol) および 製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン (120 mg, 0.54 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (240 mg, 0.54 mmol) および トリエチルアミン (0.15 mL, 1.08 mmol) を加え、80℃で40分撹拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で2回洗浄した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 ついで酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (90 mg, 0.25 mmol, 45.4%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.40 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0$  Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.12 (1H, d,  $J=0.8$  Hz), 9.20 (1H, t,  $J=5.6$  Hz).

#### 【0479】

実施例 44. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン および 6-キノリンカルボキシリックアシッド から標記化合物 (100 mg, 0.265 mmol, 29.4%) を赤褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 6.90-7.70 (3H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 9.37 (1H, t,  $J=5.6$  Hz).

#### 【0480】

実施例 45. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

実施例 43 と同様の手法により、ベンゾトリアゾール-6-カルボキシリックアシッド (96 mg, 0.54 mmol) および 製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン (120 mg, 0.54 mmol) から標記化合物 (100 mg, 0.26 mmol, 48.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=5.6$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J=3.6$  Hz)

, 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=1.6Hz), 9.27 (1H, t, J=5.6Hz), 9.51 (1H, s).

【0481】

実施例 46. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、6-アミノニコチンクアシッド(37mg, 0.27mmol) および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(60mg, 0.27mmol) から標記化合物(20mg, 0.058mmol, 21.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.56 (2H, d, 6.0Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.48 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.39 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 8.0), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0Hz), 8.77 (1H, t, J=6.0Hz).

【0482】

実施例 47. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)アミド

実施例 43 と同様の手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリックアシッド(42mg, 0.24mmol) および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(54mg, 0.24mmol) から標記化合物(66mg, 0.17mmol, 72.5%) を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.61 (2H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87-7.00 (3H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, d, J=4.0Hz), 9.58 (1H, t, J=6.4Hz).

【0483】

実施例 48. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、6-メチルニコチンクアシッド(49mg, 0.36mmol) および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(100mg, 0.36mmol) から標記化合物(53mg, 0.154mmol, 43.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.51 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=6.4Hz), 6.58-6.61 (1H, m), 6.82-6.85 (1H, m), 6.92-7.03 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.90 (1H, d, J=2.0Hz), 9.25 (1H, t, J=5.6Hz).

【0484】

実施例 49. 2-クロロ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-クロロ-6-メチルニコチンクアシッド(230mg, 1.35mmol) および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン(300mg, 1.35mmol) から標記化合物(330mg, 0.877mmol, 65.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.47 (3H, s), 4.52 (2H, d, J=5.6Hz), 6.60-6.63 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=4.0Hz), 6.92-7.04 (3H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.2Hz), 9.15 (1H, t, J=5.6Hz).

【0485】

実施例 50. N-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-2, 6-ジメチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2, 6-ジメチルニコチンクアシッド(50mg, 0.33mmol) および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)チオ



フェン-2-イル)メチルアミン (66 mg, 0.297 mmol) とから標記化合物 (56 mg, 0.157 mmol, 47.6%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.59-6.62 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.90-7.03 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.0Hz), 9.00 (1H, t, J=5.6Hz).

【0486】

実施例 51. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) アミド

フェノール (7 g, 74 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に水素化ナトリウム (3 g, 74 mmol, 60% in oil) を加え、室温で 10 分攪拌し、さらに 5-ニトロチオフエン-2-カルバルデヒド (10 g, 64 mmol) を加え、15 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回、水で 3 回洗浄した後、シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去して、5-フェノキシチオフエン-2-カルバルデヒドを含有する黄色油状物 (500 mg) を得た。この油状物 (500 mg) を 7 N アンモニア/メタノール溶液 (30 mL) に溶解し、ラネ-ニッケル (1.5 g) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。セライトろ過してラネ-ニッケルを除去した後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=4:1) で精製し C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミンを含む褐色油状物 (40 mg) を得た。

次いで、得られた油状物 (40 mg, 0.195 mmol) および 6-キノリンカルボキシリクアシッド (41 mg, 0.234 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム

ヘキサフルオロホスフェート (100 mg, 0.234 mmol) および トリエチルアミン (0.054 mL, 0.39 mmol) を加え、60℃で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄し、その有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1 ついで 1:1 ついで酢酸エチル) にて精製した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物 (40 mg, 0.111 mmol, 56.9%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.6, J=8.0Hz), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 9.36 (1H, t, J=5.6Hz).

【0487】

実施例 52. 6-アミノ-N- (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例 33 に記載の C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン (170 mg, 0.83 mmol) および 6-アミノニコチン酸 (130 mg, 0.91 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (400 mg, 0.91 mmol) および トリエチルアミン (0.3 mL, 2.2 mmol) を加え、60℃で 35 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 2 回洗浄し、有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=50:1) にて精製し、標記化合物 (130 mg, 0.40 mmol, 48.2%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.45 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.43-6.54 (3H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.20-7.16 (3H, m), 7.31-7.41 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).



## 【0488】

実施例 53. ペンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、ペンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (87 mg, 0.49 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (97 mg, 0.265 mmol, 54.0%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=1.6, 8.8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, s).

## 【0489】

実施例 54. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同じ手法により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (80 mg, 0.49 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (160 mg, 0.458 mmol, 93.5%) を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.53 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.04-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.08-9.13 (1H, m), 9.19 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0490】

実施例 55. [1, 5]ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同じ手法により、[1, 5]-ナフチリジン-2-カルボキシリクアシッド (42 mg, 0.24 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (49 mg, 0.24 mmol) から標記化合物 (15 mg, 0.042 mmol, 17.3%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.03-7.14 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.88 (1H, dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.56 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0491】

実施例 56. 6-メチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同じ手法により、6-メチルニコチニックアシッド (40 mg, 0.29 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (49 mg, 0.24 mmol) とから標記化合物 (31 mg, 0.095 mmol, 32.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.49 (3H, s), 4.51 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0492】

実施例 57. 2-メチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同じ手法により、2-メチルニコチニックアシッド (40 mg, 0.29 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (60 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (40 mg, 0.123 mmol, 42.4%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.47 (3H, s), 4.49 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.50

-6.63 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 9.05 (1H, t, J=5.6Hz).

【0493】

実施例 58. 4-アミノピリミジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同じ手法により、4-アミノピリジン-5-カルボキシリクアシッド (68 mg, 0.49 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) とから標記化合物 (7 mg, 0.021 mmol, 4.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.47 (2H, d, J=5.2Hz), 6.47-6.50 (1H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.77 (2H, brs), 8.40 (1H, d, J=1.6Hz), 8.59 (1H, d, J=1.6Hz), 9.19 (1H, t, J=5.2Hz).

【0494】

実施例 59. 6-メトキシメチル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同じ手法により、6-メトキシメチルニコチニックアシッド (60 mg, 0.36 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン (64 mg, 0.36 mmol) から標記化合物 (56 mg, 0.158 mmol, 43.9%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.38 (3H, s), 4.53-4.57 (4H, m), 6.52 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.95 (1H, d, J=2.0Hz), 9.31 (1H, t, J=5.6Hz).

【0495】

実施例 60. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 37 に記載の C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン (500 mg, 2.24 mmol) および 6-アミノニコチニックアシッド (340 mg, 2.46 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.1 g, 2.46 mmol) および トリエチルアミン (0.6 mL, 4.48 mmol) を加え、60℃で 30 分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を水で 3 回洗浄した。有機層を NH シリカゲルおよびシリカゲル (1:1) で敷いたガラスフィルターに通し、酢酸エチルおよびメタノール (20:1) の混合溶媒で溶出させた。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルとヘキサンを加え生成してきた固体を濾取し、標記化合物 (560 mg, 1.63 mmol, 72.8%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.44-6.50 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, J=5.2Hz).

【0496】

実施例 61. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 37 に記載の C-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミンおよび 6-キノリンカルボキシリクアシッドから標記化合物 (38 mg, 0.100 mmol, 27.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d, J=6.0Hz), 6.49 (1H, d, J=3.6Hz), 6.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.06 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, J=8.8Hz), 8.45 (1H,

dd,  $J=1.6$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $8.51$  (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  $8.97$  (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $4.0\text{Hz}$ ),  $9.36$  (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

【0497】

実施例 62. 2, 6-ジアミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 37 に記載の C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン ( $290\text{mg}$ ,  $1.3\text{mmol}$ ) および製造例 97 に記載の 2, 6-ジアミノニコチン酸 ( $200\text{mg}$ ,  $1.3\text{mmol}$ ) から標記化合物 ( $180\text{mg}$ ,  $0.50\text{mmol}$ ,  $38.6\%$ ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):  $4.40$  (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ),  $5.64$ – $5.68$  (1H, m),  $6.10$  (2H, s),  $6.45$ – $6.49$  (1H, m),  $6.70$ – $6.74$  (1H, m),  $6.95$  (2H, s),  $7.10$ – $7.18$  (2H, m),  $7.18$ – $7.26$  (2H, m),  $7.60$  (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  $8.40$  (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0498】

実施例 63. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 51 と同様の手法により得られた C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン ( $70\text{mg}$ ,  $0.29\text{mmol}$ ) および 6-キノリンカルボキシリックアシッド ( $51\text{mg}$ ,  $0.29\text{mmol}$ ) から標記化合物 ( $87\text{mg}$ ,  $0.22\text{mmol}$ ,  $76.1\%$ ) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):  $4.58$  (2H, d,  $5.6\text{Hz}$ ),  $6.55$  (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ),  $6.83$  (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ),  $7.08$ – $7.14$  (2H, m),  $7.38$ – $7.45$  (2H, m),  $7.59$  (1H, dd,  $J=4.4$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $8.06$  (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  $8.16$  (1H, dd,  $J=2.0$ ,  $8.8\text{Hz}$ ),  $8.46$  (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $8.51$  (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ),  $8.97$  (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $4.4\text{Hz}$ ),  $9.36$  (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0499】

実施例 64. 6-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 51 と同様の手法により得られた、C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン ( $70\text{mg}$ ,  $0.29\text{mmol}$ ) および 6-アミノニコチン酸 ( $40\text{mg}$ ,  $0.29\text{mmol}$ ) から標記化合物 ( $32\text{mg}$ ,  $0.089\text{mmol}$ ,  $30.7\%$ ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):  $4.45$  (2H, d,  $5.2\text{Hz}$ ),  $6.39$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  $6.48$  (2H, s),  $6.51$  (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  $6.74$  (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  $7.04$ – $7.14$  (2H, m),  $7.36$ – $7.46$  (2H, m),  $7.78$  (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  $8.43$  (1H, s),  $8.76$  (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

【0500】

実施例 65. 2-アミノ-N-(5-メトリルオキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 ( $69\text{mg}$ ,  $0.51\text{mmol}$ ) および製造例 39 に記載の C-(5-メトリルオキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン ( $100\text{mg}$ ,  $0.46\text{mmol}$ ) から標記化合物 ( $126\text{mg}$ ,  $0.37\text{mmol}$ ,  $80.8\%$ ) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):  $2.26$  (3H, s),  $4.46$  (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ),  $6.46$  (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  $6.55$  (1H, dd,  $J=4.8$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $6.74$  (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ),  $6.84$ – $6.96$  (3H, m),  $7.04$  (2H, s),  $7.22$  (1H, dd,  $J=8.0$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $7.86$  (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $8.0\text{Hz}$ ),  $8.05$  (1H, dd,  $J=1.6$ ,  $4.8\text{Hz}$ ),  $9.02$  (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0501】

実施例 66. 6-アミノ-N-(5-メトリルオキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 39 に記載の C-(5-メトリルオキシチオ

フェン-2-イル) メチルアミン (300 mg, 1.36 mmol) および 6-アミノニコチン酸 (210 mg, 1.52 mmol) から標記化合物 (243 mg, 0.717 mmol, 52.7%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26 (3H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.42-6.52 (3H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 6.84-6.95 (3H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0502】

実施例 67. 2-アミノ-N-(5-ポートリルオキシチオフエン-2-イル)メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (55 mg, 0.41 mmol) および製造例 41 に記載の C-(5-ポートリルオキシチオフエン-2-イル)メチルアミン (80 mg, 0.37 mmol) から標記化合物 (72 mg, 0.212 mmol, 57.4%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40-6.44 (1H, m), 6.53-6.58 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.00 (2H, m), 7.04 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.03-8.08 (1H, m), 9.01 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0503】

実施例 68. 6-アミノ-N-(5-ポートリルオキシチオフエン-2-イル)メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、6-アミノニコチン酸 (210 mg, 1.50 mmol) および製造例 41 に記載の C-(5-ポートリルオキシチオフエン-2-イル)メチルアミン (300 mg, 1.37 mmol) から標記化合物 (265 mg, 0.78 mmol, 52.1%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.24 (3H, s), 4.43 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.41 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.47 (2H, s), 6.70 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.94-7.00 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0504】

実施例 69. キノリン-6-カルボキシリック酸 (4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 44 に記載の C-(4-(3-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)メチルアミン (35 mg, 0.16 mmol) および 6-キノリンカルボキシリック酸 (33 mg, 0.19 mmol) から標記化合物 (24 mg, 0.063 mmol, 39.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.83-6.97 (5H, m), 7.38 (1H, ddd,  $J=8.0, 8.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

#### 【0505】

実施例 70. 6-アミノ-N-(5-(4-フルオロベンジル)チオフエン-2-イル)メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 47 に記載の C-(5-(4-フルオロベンジル)チオフエン-2-イル)メチルアミン (35 mg, 0.16 mmol) および 6-アミノニコチン酸 (24 mg, 0.17 mmol) から標記化合物 (46 mg, 0.13 mmol, 81.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.04-7.14 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, d,

J=2.4Hz), 8.69 (1H, t, J=5.6Hz).

【0506】

実施例 71. イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例 48 に記載の 5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒド (2.5 g, 13 mmol) に 7N アンモニア/メタノール (40 mL) および ラネーニッケル (3 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて 22 時間攪拌した。セライトろ過して触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して C- (5-ベンジル-フラン-2-イル) メチルアミン (1.6 g, 8.6 mmol, 65.8%) を得た。

得られた C- (5-ベンジル-フラン-2-イル) メチルアミン (200 mg, 1.07 mmol) および イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (170 mg, 1.07 mmol) を用いて、実施例 43 と同様の手法により 標記化合物 (150 mg, 0.45 mmol, 45.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, d, J=5.2Hz), 6.01 (1H, d, J=2.4Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.03 (1H, s), 9.00 (1H, t, J=5.2Hz), 9.10 (1H, s).

【0507】

実施例 72. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジル-フラン-2-イル)-アミド

実施例 71 と同様の手法により、製造例 48 に記載の 5-ベンジル-フラン-2-カルバルデヒド および 6-キノリンカルボキシリクアシッド から 標記化合物 (200 mg, 5.8 mmol, 54.6%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.92 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.16-7.30 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.4, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.16 (1H, t, J=5.6Hz).

【0508】

実施例 73. 6-アミノ-N- (5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同じ手法により、6-アミノニコチンリクアシッド (37 mg, 0.27 mmol) および 製造例 51 に記載の C- (5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (54 mg, 0.27 mmol) から 標記化合物 (27 mg, 0.082 mmol, 31.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.2Hz), 6.37 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.68 (1H, t, J=5.2Hz).

【0509】

実施例 74. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (46 mg, 0.27 mmol) および 製造例 51 に記載の C- (5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (54 mg, 0.27 mmol) から 標記化合物 (40 mg, 0.111 mmol, 41.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (2H, s), 4.57 (2H, d, J=5.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.6Hz), 7.14-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, dd, J=2.0, 4.0Hz), 9.29 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0510】

実施例 75. 2-アミノ-4-(5-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸アシッド (51 mg, 0.37 mmol) および製造例 54 に記載の C-(5-(3-クロロベンジル)チオフェン-2-イル)-メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) から標記化合物 (63 mg, 0.176 mmol, 51.9%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, brs), 7.18-7.34 (4H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0511】

実施例 76. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 54 に記載の C-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン (50 mg, 0.21 mmol) および 6-キノリンカルボキシリクアシッド (40 mg, 0.23 mmol) から標記化合物 (73 mg, 0.18 mmol, 85.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, s), 4.58 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.17-7.34 (4H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.30 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

## 【0512】

実施例 77. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 54 に記載の C-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン (50 mg, 0.21 mmol) および 6-アミノニコチン酸アシッド (32 mg, 0.23 mmol) から標記化合物 (42 mg, 0.12 mmol, 56.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, s), 6.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 8.70 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0513】

実施例 78. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 54 に記載の C-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリクアシッド (66 mg, 0.37 mmol) から標記化合物 (64 mg, 0.16 mmol, 47.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (2H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.34 (4H, m), 7.98 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, s).

## 【0514】

実施例 79. N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 54 に記載の C-(5-(3-クロロベンジル)-2-イル)-メチルアミン (80 mg, 0.34 mmol) および 6-メチルニコチン酸アシッド (46 mg, 0.34 mmol) から標記化合物 (32 mg, 0.089 mmol, 26.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.54 (2H, d, 5.6Hz), 6.75 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.20–7.36 (5H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0515】

実施例 80. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド (34 mg, 0.24 mmol) および製造例 56 に記載の C-(5-(4-クロロフェノキシ)フラン-2-イル)メチルアミン (50 mg, 0.22 mmol) から標記化合物 (55 mg, 0.160 mmol, 72.9%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.73–5.77 (1H, m), 6.29 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.54–6.58 (1H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.03–8.07 (1H, m), 8.85 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0516】

実施例 81. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシ-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (200 mg, 1.15 mmol) および製造例 58 に記載の C-(5-フェノキシ-フラン-2-イル)-メチルアミン (200 mg, 1.12 mmol) から標記化合物 (68 mg, 0.197 mmol, 17.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.02–7.08 (2H, m), 7.11–7.17 (1H, m), 7.14–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0517】

実施例 82. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例 60 に記載の (5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メタノール (1.5 g, 7.2 mmol)、フタルイミド (1.1 g, 7.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.9 g, 7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (3.5 g, 7.9 mmol) を滴下し、室温で30分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、白色固体 (700 mg) を得た。この固体 (700 mg) にエタノール (10 mL) およびヒドラジン-水和物 (0.3 mL) を加え、90℃で15分攪拌した。室温に戻し、固体を濾去し、C-(5-(3-フルオロフェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミンを含有する淡黄色油状物 (360 mg) を得た。この油状物 (360 mg) およびキノリン-6-カルボン酸 (300 mg, 1.7 mmol) から実施例 43 と同様の手法により、標記化合物 (17 mg, 0.046 mmol, 2.7%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.83 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.36 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.87–7.03 (3H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

## 【0518】

実施例 83. 6-アミノ-N-(5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 62 に記載の 5-(3-フルオロベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド (485 mg, 2.2 mmol) の 7N アンモニア/メタノール (30 mL) 溶液にラ

ネーニッケル (1 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応液をセライトろ過して触媒を除いた後、有機層を減圧濃縮し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、C- (5- (3-フルオロベンジル)-2-イル)-N-メチルアミン (290 mg, 1.3 mmol, 59.6%) を褐色油状物として得た。得られた C- (5- (3-フルオロベンジル)-2-イル)-N-メチルアミン (50 mg, 0.226 mmol) および 6-アミノニコチンクアシッド (34 mg, 0.248 mmol) を用いて実施例 43 と同じ手法により、標記化合物 (44 mg, 0.129 mmol, 57.1%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.06 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=2.0Hz), 6.77 (1H, d, J=2.0Hz), 6.96-7.10 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0519】

実施例 84. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5- (3-フルオロベンジル)-2-イル-N-メチル)-アミド

実施例 83 と同様の手法を用いて、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (43 mg, 0.248 mmol) および製造例 62 に記載の 5- (3-フルオロベンジル)-2-イル-N-メチルアミン (50 mg, 0.226 mmol) から標記化合物 (75 mg, 0.199 mmol, 80.2%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.08 (2H, s), 4.58 (2H, d, J=5.6Hz), 6.74 (1H, d, J=3.2Hz), 6.85 (1H, d, J=3.2Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, d, J=1.6Hz), 8.95-8.99 (1H, m), 9.30 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0520】

実施例 85. 2-アミノ-N- (5- (3-クロロベンジル)-2-イル)-N-メチル)-ニコチンアミド

実施例 43 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド (55 mg, 0.39 mmol) および製造例 65 に記載の C- (5- (3-クロロベンジル)-2-イル)-N-メチルアミン (80 mg, 0.36 mmol) から標記化合物 (110 mg, 0.322 mmol, 89.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.94 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=5.6Hz), 6.05 (1H, d, J=3.2Hz), 6.15 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 7.03 (2H, brs), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz), 8.48 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0521】

実施例 86. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-ベンジル-1H-ピロロール-3-イル)-N-メチル)-アミド

製造例 66 に記載の 1-ベンジル-1H-ピロロール-3-カルバルデヒド (800 mg, 4.3 mmol) に 7N アンモニア/メタノール (80 mL) およびラネーニッケル (2 g) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温にて 22 時間攪拌した。触媒をセライトろ過により除去した後、溶媒を減圧留去して C- (1-ベンジル-1H-ピロロール-3-イル)-N-メチルアミンを褐色油状物として定量的に得た。得られた C- (1-ベンジル-1H-ピロロール-3-イル)-N-メチルアミン (240 mg, 1.3 mmol) および 6-キノリンカルボキシリクアシッド (180 mg, 1.04 mmol) を用いて、実施例 43 と同様の手法により、標記化合物 (110 mg, 0.32 mmol, 24.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.32 (2H, d, 5.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.18-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97 (1H, t, J=5.6Hz), 8.95 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).



## 【0522】

実施例 87. 2-アミノ-N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 68 に記載の C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン (100 mg, 0.49 mmol) および 2-アミノニコチン酸 (68 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (106 mg, 0.327 mmol, 66.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.22 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.97-6.01 (1H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 6.73 (2H, s), 6.95-7.10 (5H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.83-7.88 (1H, m), 8.00-8.05 (1H, m), 8.63 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0523】

実施例 88. N-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-6-メチルニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 68 に記載の C-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン (60 mg, 0.29 mmol) および 6-メチルニコチン酸 (40 mg, 0.29 mmol) から標記化合物 (61 mg, 0.18 mmol, 65.1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.48 (3H, s), 4.27 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.99-6.02 (1H, m), 6.74-6.78 (2H, m), 6.96-7.10 (3H, m), 7.28-7.38 (2H, m), 8.06 (1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

## 【0524】

実施例 89. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 70 に記載の C-(1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-ピロール-3-イル)メチルアミン (100 mg, 0.43 mmol) および 6-キノリンカルボキシリックアシッド (75 mg, 0.43 mmol) から標記化合物 (30 mg, 0.077 mmol, 18.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.28-4.34 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.70-6.86 (5H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m), 8.40-8.46 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.39-8.98 (2H, m).

## 【0525】

実施例 90. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-フェネチル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例 86 と同様の手法により、製造例 71 に記載の 1-フェネチル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド および キノリン-6-カルボキシリックアシッド (173 mg, 1.0 mmol) から標記化合物 (108 mg, 0.304 mmol, 30.4%) を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.31 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.14-7.28 (5H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.90 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.95-8.99 (1H, m).

## 【0526】

実施例 91. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

製造例 73 に記載の (1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)メタノール (168 mg, 0.828 mmol)、フタルイミド (130 mg, 0.869 mmol) および トリフェニルホスフィン (230 mg, 0.869 mmol) のジクロロメタン溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (154 mg, 0.869 mmol) を

滴下した後、室温で8分攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、無色油状物(100mg)を得た。この油状物(100mg)にエタノール(5mL)およびヒドラジン-水和物(0.1mL)を加え、加熱還流下、15分攪拌した。反応液を室温に戻し、固体を濾去した後、溶媒を留去し、C-(1-ベンジルオキシ-1H-ピロール-3-イル)メチルアミンを含有する油状物(80mg)を得た。この油状物(80mg)およびキノリン-6-カルボキシリックアシッドから実施例43と同様の手法により、標記化合物(31mg, 0.086mmol)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.28 (2H, d, J=5.6Hz), 5.11 (2H, s), 5.86-5.89 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.34-7.42 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=8.0Hz), 8.49 (1H, s), 8.92-8.98 (2H, m).

【0527】

実施例92. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例52に記載の6-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(600mg, 1.8mmol)のエタノール(40mL)溶液に、5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(260mg, 2.0mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(3mL)を加え、加熱還流下、30分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(457mg, 1.19mmol, 66.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.42 (2H, q, J=7.2Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.50 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03-7.15 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.83-7.92 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85 (1H, t, J=5.6Hz).

【0528】

実施例93. 6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例92に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(427mg, 0.92mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(100mg, 2.7mmol)を加え、100℃で15分攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を3回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製した。溶媒を減圧留去し、残渣にヘキサン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを加えて固体化し、標記化合物(150mg, 0.44mmol, 48.1%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (1H, d, J=3.6Hz), 6.73 (1H, d, J=3.6Hz), 6.98-7.15 (4H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

【0529】

実施例94. N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

実施例77に記載の6-アミノ-N-(5-(3-クロロベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(110mg, 0.3mmol)のメタノール(10mL)溶液に5, 5-ジメチルイミダゾリン-2, 4-ジオン(43mg, 0.33mmol)および37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲル

ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(65mg, 0.16mmol, 54%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.16 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.48 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.68 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.69–6.73 (1H, m), 6.76–6.80 (1H, m), 7.17–7.34 (4H, m), 7.84–7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.81 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

#### 【0530】

実施例 95. 6-エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 92 と同様の手法により、実施例 60 に記載の (6-アミノ-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (200mg, 0.58mmol) から標記化合物 (120mg, 0.30mmol, 51.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03–1.10 (3H, m), 3.40–3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.73 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.44–6.49 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.08–7.16 (2H, m), 7.16–7.24 (2H, m), 7.83–7.90 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0531】

実施例 96. N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例 93 と同様の手法により、実施例 95 に記載の 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-(4-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミドから標記化合物 (120mg, 0.30mmol, 51.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.76–2.81 (3H, m), 4.45 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.44–6.48 (1H, m), 6.70–6.75 (1H, m), 6.98–7.06 (1H, m), 7.08–7.24 (4H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0532】

実施例 97. N-(5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

製造例 75 に記載の (5-(5-(3-フルオロ-フェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)メチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル (87mg, 0.19mmol) にエタノール (20mL) および 5N塩酸 (0.8mL) を加え、80℃で25分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (58mg, 0.162mmol, 85.5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.86–7.06 (4H, m), 7.36–7.44 (1H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0533】

実施例 98. N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド

実施例 73 に記載の 6-アミノ-N-(5-ベンジルチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (210mg, 0.65mmol) および 5,5-ジメチルイミダゾリン-2,4-ジオン (92mg, 0.71mmol) のメタノール (15mL) の溶液に、加熱還流下、37%ホルムアルデヒド水溶液 (2.5mL) を3回に分けて加えながら、1時間攪拌した。反応溶液にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(210mg, 0.57mmol, 87.6%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.14-3.18 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=4.8Hz), 4.68 (2H, d, J=7.2Hz), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.14-7.30 (5H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, t, J=4.8Hz).

#### 【0534】

#### 実施例99. N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-メチルアミノ-ニコチナミド

実施例98に記載のN-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-(メトキシメチル-アミノ)-ニコチナミド(183mg, 0.52mmol)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(120mg, 3.12mmol)を加え、140℃で5時間撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を2回水洗した。有機層にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(68mg, 0.20mmol, 38.8%)を緑色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.77 (3H, d, J=4.8Hz), 4.03 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.8Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.49 (1H, d, J=2.0Hz), 8.70 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0535】

#### 実施例100. N-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-6-(カルバモイルメチル-アミノ)-ニコチナミド

製造例76に記載の(5-(5-ベンジル-チオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)-カルバモイルメチル-カルバミックアシッド tert-ブチルエステル(23mg, 0.047mmol)に5N塩酸(1.5mL)およびエタノール(10mL)を加えて、80℃で10分撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物(12mg, 0.031mmol, 67.1%)を褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.00-4.07 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.46 (1H, t, J=6.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz), 8.74 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0536】

#### 実施例101. 6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例92と同様の手法により、実施例66に記載の6-アミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(220mg, 0.65mmol)から標記化合物(84mg, 2.05mmol, 31.5%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.03-1.10 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.40-3.46 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8Hz), 6.44-6.47 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.84-7.91 (2H, m), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz), 8.84 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0537】

#### 実施例102. 6-メチルアミノ-N-(5-m-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例101に記載の6-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-m-トリルオキシ

ーチオフェン-2-イルメチル)ーニコチナミド (70 mg, 0.17 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (20 mg, 0.51 mmol) を加え、120℃で20分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を食塩水で1回洗浄した。有機層をNHシリカゲルを敷いたガラスフィルターに通し、酢酸エチルで十分溶出した。溶媒を減圧留去して、標記化合物 (53 mg, 0.15 mmol, 88.2%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=4.4Hz), 4.45 (2H, d, J=5.6Hz), 6.40 (1H, d, J=8.8Hz), 6.45 (1H, d, J=3.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.02 (1H, q, J=4.4Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.50 (1H, d, J=2.4Hz), 8.75 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0538】

#### 実施例 103. N-(5-(3-フルオロフェニル)ーチオフェン-2-イルメチル)ー6-(2-メトキシエチルアミノ)ーニコチナミド

製造例 74 に記載の (5-(5-(3-フルオロフェノキシ)ーチオフェン-2-イルメチル)ーカルバモイル)ーピリジン-2-イル)ーカルバミックアシッド tert-ブチルエステル (100 mg, 0.227 mmol) およびメトキシエチルプロミド (38 mg, 0.272 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (11 mg, 0.272 mmol, 60% in oil) を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に5N塩酸を加え、80℃で5分撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層を2回水洗した後、シリカゲルを加え溶媒を減圧留去し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 ついで酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (39 mg, 0.097 mmol, 42.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.24 (3H, s), 3.41-3.46 (4H, m), 4.47 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=9.2Hz), 6.54-6.58 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.36-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.77 (1H, t, J=5.6Hz).

#### 【0539】

#### 実施例 104. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-イルメチル)ーアミド

製造例 79 に記載の (5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-イル)ーメタノール (640 mg, 2.86 mmol)、フタルイミド (420 mg, 2.86 mmol) およびトリフェニルホスフィン (750 mg, 2.86 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、0℃でジエチルアゾジカルボキシレート (500 mg, 2.86 mmol) を滴下し、ついで室温で15分撹拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、シリカゲルを加え溶媒を減圧濃縮し吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) にて精製した。溶媒を減圧留去し褐色固体 (360 mg, 1.02 mmol, 35.6%) を得た。

得られた固体 (360 mg) にエタノール (5 mL) およびヒドラジン-水和物 (180 mg, 3.06 mmol) を加え、90℃で20分撹拌した。室温に戻し固体を濾去し、C-5-(5-メチルーチオフェン-2-イルメチル)ーチオフェン-2-イル)ーメチルアミン含有する淡黄色油状物 (200 mg, 0.896 mmol, 89.6%) を得た。この油状物 (200 mg, 0.896 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (160 mg, 0.896 mmol) から実施例 43 と同様の手法によって、標記化合物 (101 mg, 0.267 mmol, 29.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.35 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=5.6Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 6.75 (1H, d, J=3.2Hz), 6.86 (1H, d, J=3.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=2.0, 8.8Hz), 8.47 (1H, d, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.0Hz), 8.97-9.01 (1H, m), 9.34 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0540】

実施例 105. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 104 と同様の手法を用いて、製造例 82 に記載の (5-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-チオフエン-2-イル)-メタノール (210 mg, 1.0 mmol) から標記化合物 (3.0 mg, 0.008 mmol) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.61 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=2.0, 4.0\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, dd,  $J=2.0, 4.0\text{Hz}$ ), 9.33 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0541】

実施例 106. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 104 と同様の手法を用いて、製造例 84 に記載の (5-ベンゾフラン-2-イルメチル-チオフエン)-メタノールから標記化合物 (55 mg, 0.13 mmol) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.31 (2H, s), 4.62 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.26 (2H, m), 7.46-7.64 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.44-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.96-9.00 (1H, m), 9.34 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0542】

実施例 107. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミド

製造例 85 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド シアノメチル-アミド (420 mg, 2.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (260 mg, 4.0 mmol) および塩化アンモニウム (210 mg, 4.0 mmol) を懸濁させ、100℃で12時間攪拌した。得られたキノリン-6-カルボキシリクアシッド (2H-テトラゾール-5-イルメチル) アミドを含有する溶液の半分量の溶液にベンジルプロミド (0.12 mL, 1.0 mmol) および炭酸カリウム (400 mg, 3.0 mmol) を加え、50℃で20分攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層に NH シリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (20 mg, 0.058 mmol) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.78 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.92 (2H, s), 7.34-7.43 (5H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, dd,  $J=1.2, 8.4\text{Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 9.44 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0543】

実施例 108. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (1-フェニル-1H-ピロール-3-イルメチル)-アミド

実施例 43 と同様の手法で、製造例 87 に記載の C-(1-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン (150 mg, 0.87 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (150 mg, 0.87 mmol) から標記化合物 (136 mg, 0.415 mmol, 47.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.42 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.28-6.31 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.43-8.48 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.01 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0544】

実施例 109. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェニル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例 88 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-プロモ-フラン-2-イルメチル)-アミド (200 mg, 0.60 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 溶液にフェニルボロニックアシッド (150 mg, 1.2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (55 mg, 0.047 mmol) および炭酸カリウム水溶液 (2 mol) を加え、110℃で2時間撹拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分配し、有機層にNHシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物 (65 mg, 0.198 mmol, 33.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ); 6.44 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.23-7.28 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.64-7.70 (2H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45-8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.6, 4.0\text{Hz}$ ), 9.26 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

## 【0545】

実施例 110. ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボキシリクアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例 93 に記載の 1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (44 mg, 0.37 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (18 mg, 0.45 mmol, 60% in oil) を加えて、室温で30分撹拌した。次に、製造例 89 に記載の (4-フェノキシベンジル)-カルバミックアシッド フェニルエステル (143 mg, 0.45 mmol) を加えて、室温で2時間撹拌した。反応終了後、飽和食塩水に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物 (11 mg, 0.032 mmol, 8.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.16 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.73 (3H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, dd,  $J=4.4, 8.0\text{Hz}$ ), 7.01-7.06 (3H, m), 7.85 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.10-8.17 (2H, m), 8.58 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

## 【0546】

実施例 111. 2, 6-ジアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 96 に記載の 2, 6-ジアミノニコチニックアシッド エチルエステル (18 mg, 0.1 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、加熱還流下、1時間10分撹拌した。反応液を放冷後、1N 塩酸で中和して濃縮した。得られた粗生成物を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.02 mL, 0.15 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (65 mg, 0.15 mmol) および製造例 35 に記載の C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.15 mmol) を加え、室温で19時間40分撹拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物 (8.7 mg, 0.025 mmol, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.58-4.61 (2H, m), 4.62 (2H, brs), 5.75 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.21-6.27 (1H, m), 6.36-6.38 (1H, m), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

## 【0547】



実施例 112. 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリック  
アシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 99 に記載の 6-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシ  
リックアシッド エチルエステル (95 mg, 0.46 mmol) のエタノール (10 mL)  
溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL, 5 mmol) を加え、3 時間、油浴 9  
8℃にて加熱した。反応液を放冷後、反応液が 1/3 になるまで濃縮し、1N 塩酸で中和  
してさらに濃縮した。得られた粗生成物を N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸  
濁させ、トリエチルアミン (0.096 mL, 0.69 mmol)、ベンゾトリアゾール  
-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート  
(153 mg, 0.35 mmol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチ  
オフェン-2-イル)-メチルアミン (71 mg, 0.35 mmol) を加え、室温で 15  
時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (31 mg, 0.085  
mmol, 18.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.49 (2H, d, J=5.6Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.0  
, 3.6Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 6.80 (2H, brs), 7.04 (1H  
, dd, J=2.0, 3.2Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.91  
-8.95 (1H, m), 11.0 (1H, brs).

【0548】

実施例 113. 2, 6-ジアミノ-N- (4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミ  
ド

製造例 97 に記載の 2, 6-ジアミノ-N-ニコチニックアシッド (0.6 g, 3.92 m  
mol)、トリエチルアミン (1.64 mL, 11.8 mmol) およびベンゾトリアゾ  
ール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェ  
ート (2.6 g, 5.9 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) に溶  
解させ、製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (1.25 g, 5.9 m  
mol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢  
酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を N  
H シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1 ついで酢酸エチ  
ル) で精製し、得られた固体を溶媒 (クロロホルム:酢酸エチル=2:1) で洗い、標記  
化合物 (0.37 g, 1.1 mmol, 27%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.29 (2H, d, J=6.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.66  
(1H, d, J=8.4Hz), 6.06 (2H, br s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.  
29-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 8.27 (1H, t, J=6.0Hz).

【0549】

実施例 114. 2, 6-ジアミノ-N- (1- (3-フルオロベンジル)-1H-ピロ  
ール-3-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 111 と同様の手法により、製造例 96 に記載の 2, 6-ジアミノ-N-ニコチニッ  
クアシッド エチルエステル (60 mg, 0.33 mmol) および製造例 68 に記載の  
C- (1- (3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-メチルアミン (159 mg, 0.78 mmol)  
から標記化合物 (6.2 mg, 0.018 mmol, 5.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.40 (2H, d, J=4.8 Hz), 4.53 (2H, brs), 5.01  
(2H, s), 5.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.84-5.89 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.4  
8 (2H, brs), 6.62-6.67 (2H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 6.98 (1  
H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0550】

実施例 115. (2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3  
-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミ



ド

製造例 104 に記載の 2-アミノ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシリクアシッド (100 mg, 0.56 mmol)、トリエチルアミン (0.188 mL, 1.35 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (298 mg, 0.67 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフェン-2-イル) -メチルアミン (138 mg, 0.67 mmol) を加え、室温で 15 時間 20 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製して標記化合物 (77 mg, 0.21 mmol, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.95-2.03 (2H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.45 (1H, d, J=4.0Hz), 6.76 (1H, d, J=4.0Hz), 6.97 (2H, brs), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.88-8.93 (1H, m).

【0551】

実施例 116. 2-アミノ-6-クロロ-N- (4-ベンジルオキシベンジル) -ニコチナミド

製造例 105 に記載の 2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド (220 mg, 1.4 mmol)、トリエチルアミン (0.47 mL, 3.37 mmol) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (764 mg, 1.73 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (399 mg, 1.87 mmol) を加え、室温で 17 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物 (115 mg, 0.31 mmol, 22%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.08 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=8.0Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.45 (5H, m), 7.52 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J=8.0Hz), 8.96 (1H, t, J=6.0Hz).

【0552】

実施例 117. 2-アミノ-6-クロロ-N- (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル) -ニコチナミド

製造例 105 に記載の 2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド (400 mg, 2.31 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.78 mL, 5.6 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (1.23 g, 2.8 mmol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフェン-2-イル) -メチルアミン (572 mg, 2.8 mmol) を加え、室温で 13 時間 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、標記化合物 (380 mg, 1.05 mmol, 46%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.47 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=4.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=4.0Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.53 (2H, brs), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 9.11 (1H, t, J=6.0Hz).

【0553】

実施例 118. 2-アミノ-N- (1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロール-3-イルメチル) -6-メチルアミノニコチナミド

製造例 106 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N- (1- (3-フルオロベンジル) -1H-ピロール-3-イルメチル) -ニコチナミド (50 mg, 0.14 mmol) を

ジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、メチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) (1 mL, 2 mmol) を加え、封管中で 15 時間加温 (油浴の温度: 135℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (7.3 mg, 0.021 mmol, 15%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.88 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.40 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.58-4.66 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.66 (1H, J=8.8 Hz), 5.81-5.87 (1H, m), 6.17 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.63 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.78-6.83 (1H, m), 6.92 (1H, br d, J=7.2 Hz), 6.97 (1H, dt, J=2.4, 8.4 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz).

#### 【0554】

実施例 119. 2-アミノ-6-(2-エトキシエチルアミン)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (100 mg, 0.28 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、2-エトキシエチルアミン (0.051 mL, 0.49 mmol) を加え、封管中で 32 時間 40 分加温 (油浴の温度: 130℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (37 mg, 0.09 mmol, 32%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.35-3.47 (6H, m), 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.05 (2H, brs), 7.05-7.16 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, t, J=6.0 Hz).

#### 【0555】

実施例 120. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-シクロプロピルアミノ-ニコチナミド

実施例 116 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド (80 mg, 0.22 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、シクロプロピルアミン (0.3 mL, 4.3 mmol) を加え、封管中で 16 時間加温 (油浴の温度: 140℃) した。反応液を室温に戻し、濃縮して得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (12 mg, 0.031 mmol, 14%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.52-0.58 (2H, m), 0.74-0.81 (2H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=5.2 Hz), 5.07 (2H, s), 5.02 (1H, brs), 5.96-6.01 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.39 (2H, brs), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.45 (8H, m).

#### 【0556】

実施例 121. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (170 mg, 0.47 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、エタノールアミン (0.428 mL, 7.1 mmol) を加え、封管中で 15 時間 20 分加温 (油浴の温度: 135℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (138 mg, 0.36 mmol, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.24-3.31 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 4.39 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.70 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.70 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.02 (2H, brs), 7.04-7.14 (3H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.37 (1H, t, J=5.6 Hz).

## 【0557】

実施例 122. 2-アミノ-6-エチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (200 mg, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、エチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) (2 mL, 4 mmol) を加え、封管中で 17 時間加温 (油浴の温度として 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (117 mg, 0.32 mmol, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.24-3.32 (2H, m), 4.56-4.63 (3H, m), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.06-6.11 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

## 【0558】

実施例 123. 2-アミノ-6-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (200 mg, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、メチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) (2 mL, 4 mmol) を加え、封管中で 14 時間加温 (油浴の温度: 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (144 mg, 0.41 mmol, 73%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.89 (3H, d, J=5.2 Hz), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.64-4.71 (1H, m), 5.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.03-6.09 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.44 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz).

## 【0559】

実施例 124. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-プロピルアミノニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (200 mg, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、プロピルアミン (0.685 mL, 8.3 mmol) を加え、封管中で 13 時間加温 (油浴の温度: 135 °C) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、標記化合物 (89 mg, 0.23 mmol, 42%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.54-1.64 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.69 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.16 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.36 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.42 (2H, brs), 6.69 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.37 (1H, J=8.8 Hz).

## 【0560】

実施例 125. 2-アミノ-6-シクロプロピルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、シクロプロピルアミン (0.058 mL, 0.84 mmol) を加え、封管中で 15 時間 30 分加温 (油浴の温度: 130℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2:1) で精製し、標記化合物 (15 mg, 0.039 mmol, 47.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.52-0.57 (2H, m), 0.74-0.80 (2H, m), 2.47-2.54 (1H, m), 4.62 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.09 (1H, brs), 6.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.08-6.14 (1H, m), 6.34-6.42 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0561】

実施例 126. 2-アミノ-6-(フルフリルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (180 mg, 0.5 mmol) をジメチルスルホキシド (2 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (1 mL) の混液に溶解し、フルフリルアミン (0.663 mL, 7.5 mmol) を加え、封管中で 13 時間 30 分加温 (油浴の温度: 135℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 2:1) で精製し、標記化合物 (144 mg, 0.34 mmol, 68%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.61 (2H, dd, J=0.8, 5.6 Hz), 4.87-4.94 (1H, m), 5.74 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.04 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.22 (1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.0, 3.2 Hz), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.45 (2H, brs), 6.69-6.72 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.38 (4H, m).

【0562】

実施例 127. 2-アミノ-6-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-(2-(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミノ)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混液に溶解し、(R)-(-)-テトラヒドロフルフリルアミン (0.086 mL, 0.83 mmol) を加え、封管中で 22 時間 30 分加温 (油浴の温度: 130℃) した。反応混合物を室温に戻し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1:1) で精製し、標記化合物 (22 mg, 0.052 mmol, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.56-1.67 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.61 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.91-5.02 (1H, m), 5.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.98-6.04 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.06-7.12 (3H, m), 7.29-7.37 (3H, m).

【0563】

実施例 128. キナゾリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例 114 で得られたキナゾリン-6-カルボキシリックアシッド (9 mg, 0.052 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、製造例 7 記載の 3

ーフェノキシベンジルアミン (11 mg, 0.052 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (28 mg, 0.062 mmol) およびトリエチルアミン (17  $\mu$ l, 0.125 mmol) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製し、標記化合物 (11 mg, 0.031 mmol, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CD3OD)  $\delta$  (ppm): 4.62 (2H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=7.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.29-7.35 (3H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.32 (1H, s), 9.61 (1H, s).

#### 【0564】

#### 実施例 129. 2-メチルーベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 128 と同様の手法により、製造例 116 に記載の 2-メチルーベンゾオキサゾール-6-カルボキシリックアシッド (15 mg, 0.085 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (17 mg, 0.085 mmol) から標記化合物 (22 mg, 0.061 mmol, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CD3OD)  $\delta$  (ppm): 2.66 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.80-7.15 (6H, m), 7.22-7.78 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 9.08 (1H, brs).

#### 【0565】

#### 実施例 130. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 128 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (180 mg, 1.04 mmol) および製造例 118 に記載の C-(5-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン (258 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (71 mg, 0.187 mmol, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.59 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.31 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.06-7.13 (1H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, s), 8.97 (1H, dd,  $J=1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 【0566】

#### 実施例 131. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-(2,5-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 128 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (275 mg, 1.59 mmol) および製造例 120 に記載の C-(5-(2,5-ジフルオロ-フェノキシ)-フラン-2-イル)-メチルアミン (357 mg, 1.59 mmol) から標記化合物 (194 mg, 0.51 mmol, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.78 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.35 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.04-7.18 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=4.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=1.2, 8.0\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 8.97 (1H, dd,  $J=1.2, 4.0\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 【0567】

#### 実施例 132. 3-フェノキシ-N-キノリン-6-イル-ベンズアミド

6-アミノキノリン (250 mg, 1.04 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、3-フェノキシベンゾイックアシッド (371 mg, 1.73 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (722 mg, 1.90 mmol) およびトリエチルアミン (603  $\mu$ l, 4.33 mmol) を加え、室温にて2日間攪拌した。反応混合

物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル系）により精製し、標記化合物（328mg, 0.964mmol, 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, dd,  $J=7.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=4.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=7.6, 8.0\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.94-8.15 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.80 (1H, dd,  $J=2.0, 4.0\text{Hz}$ ), 10.6 (1H, s).

#### 【0568】

#### 実施例 133. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド（87mg, 0.63mmol）および製造例 33 に記載の C-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)メチルアミン（143mg, 0.697mmol）から標記化合物（148mg, 0.455mmol, 73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.00-7.17 (5H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{Hz}$ ), 9.00-9.09 (1H, m).

#### 【0569】

#### 実施例 134. 2-アミノ-N-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド（60mg, 0.43mmol）および製造例 32 に記載の C-(5-(3-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)メチルアミン（106mg, 0.475mmol）から標記化合物（112mg, 0.326mmol, 75%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.48 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.52-6.59 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.87-7.00 (3H, m), 7.06 (2H, brs), 7.34-7.45 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 【0570】

#### 実施例 135. 2-アミノ-N-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド（107mg, 0.777mmol）および製造例 37 に記載の C-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)メチルアミン（191mg, 0.856mmol）から標記化合物（174mg, 0.507mmol, 65%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.45 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 6.85-7.25 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.96-9.08 (1H, m).

#### 【0571】

#### 実施例 136. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチンクアシッド（148mg, 1.07mmol）および製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン（251mg, 1.18mmol）から標記化合物（257mg, 0.771mmol, 72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.34 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, brs), 7.20 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, dd,  $J=6.4, 6.8\text{Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ),

7.90 (1H, d, J=7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=4.8Hz), 8.88 (1H, t, J=6.0Hz).

【0572】

実施例 137. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-アミド

製造例 122 に記載の 5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-カルボニトリル (30 mg, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウム (21 mg, 0.557 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム (240 mg, 5.72 mmol) を加え、2 時間攪拌した後、氷冷下 10% 含水テトラヒドロフラン (2 mL) を加えた。反応混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮し C- (5-ベンジルオキシ-チオフェン-2-イル) メチルアミン (32 mg, 0.147 mmol) を粗生成物として得た。このものおよびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (26 mg, 0.15 mmol) から実施例 128 と同様の方法にて標記化合物 (3 mg, 0.008 mmol, 5.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.74 (2H, d, J=4.4Hz), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52-6.62 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=4.0Hz), 7.32-7.47 (5H, m), 7.50 (1H, dd, J=4.0, 8.4Hz), 8.07 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.6, 8.4Hz), 8.34 (1H, d, J=2.0Hz), 9.02 (1H, dd, J=1.6, 4.0Hz).

【0573】

実施例 138. 2-アミノ-N- (3-フェノキシ-ベンジル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (144 mg, 1.04 mmol) および製造例 7 に記載の 3-フェノキシ-ベンジルアミン (228 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (87 mg, 0.27 mmol, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.40 (2H, d, J=5.6Hz), 6.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.85 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 6.92-7.05 (5H, m), 7.06 (1H, d, J=7.6Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.6, 8.0Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.89 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.06 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz), 8.96 (1H, t, J=5.6Hz).

【0574】

実施例 139. 2-アミノ-N- (4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (170 mg, 1.23 mmol) および製造例 12 に記載の 4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミン (312 mg, 1.35 mmol) から標記化合物 (172 mg, 0.489 mmol, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.35 (2H, d, J=6.0Hz), 5.10 (2H, s), 6.45-6.60 (1H, m), 6.85-7.46 (10H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.75-8.92 (1H, m).

【0575】

実施例 140. 2-アミノ-N- (5-ベンジルーフラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 71 と同様の手法で 5-ベンジルーフラン-2-カルバルデヒドより得られた C- (5-ベンジルーフラン-2-イル)-メチルアミン (360 mg, 1.92 mmol) および 2-アミノニコチン酸 (221 mg, 1.60 mmol) から、実施例 128 と同様の手法により、標記化合物 (118 mg, 0.384 mmol, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.91 (2H, s), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 6.00 (1H, d, J=2.8Hz), 6.14 (1H, d, J=2.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.04 (2H, br s), 7.13-7.32 (5H, m), 7.87 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6, 4.8Hz), 8.84 (1H, t, J=6.0Hz).

【0576】

実施例 141. 2-アミノ-N- (5-ベンジルーチオフェン-2-イルメチル)-ニコ



チナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (31 mg, 0.224 mmol) および製造例 51 に記載の C- (5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (50 mg, 0.245 mmol) から標記化合物 (67 mg, 0.21 mmol, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, brs), 7.15-7.30 (5H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

【0577】

実施例 142. 2-アミノ-N- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (28 mg, 0.205 mmol) および実施例 83 に記載の方法で得られた C- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (50 mg, 0.226 mmol) から標記化合物 (13 mg, 0.038 mmol, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, s), 4.40-4.53 (2H, m), 6.50-6.58 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.94-7.09 (5H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ ), 8.03-8.06 (1H, m), 8.92-9.03 (1H, m).

【0578】

実施例 143. 2-アミノ-N- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、2-アミノニコチン酸 (164 mg, 1.19 mmol) および製造例 125 に記載の C- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン (269 mg, 1.31 mmol) から標記化合物 (252 mg, 0.775 mmol, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, s), 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.97-7.12 (5H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0579】

実施例 144. 6-アミノ-N- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法により、6-アミノニコチン酸 (180 mg, 1.30 mmol) および製造例 125 に記載の C- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン (293 mg, 1.43 mmol) から標記化合物 (265 mg, 0.814 mmol, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (2H, s), 4.33 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.45 (2H, brs), 7.00-7.09 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0580】

実施例 145. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 128 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ 60℃に変更した) により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (188 mg, 1.05 mmol) および製造例 125 に記載の C- (5- (3-フルオロ-ベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン (236 mg, 1.15 mmol) から標記化合物 (290 mg, 0.791 mmol, 76%) を得た。



$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (2H, s), 4.43 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.20 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00–7.09 (3H, m), 7.29–7.36 (1H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.51 (1H, s).

【0581】

実施例 146. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 128 と同様の手法により、キノリン-6-カルボキシリクアシッド (188 mg, 1.16 mmol) および製造例 125 に記載の C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン (279 mg, 1.36 mmol) から標記化合物 (301 mg, 0.835 mmol, 80%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00–7.09 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, dd,  $J=1.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=2.0, 4.4\text{Hz}$ ), 9.17 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

【0582】

実施例 147. イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 128 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ  $60^\circ\text{C}$  に変更した) により、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (188 mg, 1.16 mmol) および製造例 125 に記載の C-(5-(3-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-メチルアミン (286 mg, 1.39 mmol) から標記化合物 (363 mg, 1.04 mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.97 (2H, s), 4.42 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.00–7.08 (3H, m), 7.29–7.37 (1H, m), 7.56–7.66 (3H, m), 8.04 (1H, s), 9.01 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, dd,  $J=1.2, 1.6\text{Hz}$ ).

【0583】

実施例 148. 2-アミノ-N-(4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ  $60^\circ\text{C}$  に変更した) により、2-アミノニコチン酸 (58 mg, 0.42 mmol) および製造例 252 に記載の 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン (117 mg, 0.506 mmol) から標記化合物 (67 mg, 0.19 mmol, 45%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.34 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.90–7.00 (2H, m), 7.04 (2H, brs), 7.15–7.28 (4H, m), 7.35–7.44 (1H, m), 7.50–7.58 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8\text{Hz}$ ), 8.86–8.95 (1H, m).

【0584】

実施例 149. 2-アミノ-N-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-ニコチナミド

実施例 128 と同様の手法 (ただし、反応温度のみ  $60^\circ\text{C}$  に変更した) により、2-アミノニコチン酸 (77 mg, 0.56 mmol) および製造例 253 に記載の 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジルアミン (155 mg, 0.670 mmol) から標記化合物 (187 mg, 0.532 mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.34 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 6.56 (1H, dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.03 (2H, brs), 7.12–7.25 (4H, m), 7.46 (2H, dd,  $J=6.0, 8.4\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

## 【0585】

実施例 150. 2-メチルアミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 126 に記載の 2-(エトキシメチル-アミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (148 mg, 0.385 mmol) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (44 mg, 1.15 mmol) を加え、100℃で30分、次いで110℃で20分攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (35 mg, 0.925 mmol) を加え、110℃で20分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) により精製し、標記化合物 (86 mg, 0.26 mmol, 67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.87 (3H, d, J=4.8Hz), 4.46 (2H, d, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=3.6Hz), 6.53 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.76 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.10-8.25 (2H, m), 9.07 (1H, t, J=5.6Hz).

## 【0586】

実施例 151. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-チアゾール-2-イル-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例 191 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (101 mg, 0.281 mmol) のキシレン (7 mL) 溶液に、2-トリブチルスタニルチアゾール (137 mg, 0.365 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (81 mg, 0.070 mmol) を加え、120℃にて12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル系) により精製した後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル (20:1) により洗浄し、標記化合物 (22 mg, 0.054 mmol, 19%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 6.50 (1H, d, J=3.6Hz), 6.78 (1H, d, J=3.6Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 7.22-7.50 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=2.8Hz), 7.97 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, d, J=8.4Hz), 9.12-9.22 (1H, m).

## 【0587】

実施例 152. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジルアミノ-ベンジルアミド

製造例 130 に記載の 3-ベンジルアミノ-ベンゾニトリル (57 mg, 0.27 mmol) を 0℃でテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (52 mg, 1.35 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、0℃で水 (52 μl)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (52 μl)、水 (156 μl) を順次加えた。反応溶液をセライトろ過後、溶媒を減圧留去し、(3-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (62 mg, 0.29 mmol) を油状物として得た。

(3-アミノメチル-フェニル)-ベンジルアミン (62 mg, 0.29 mmol)、キノリン-6-カルボキシリックアシッド (52 mg, 0.30 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (182 mg, 0.41 mmol) およびトリエチルアミン (114 μl, 0.81 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (73 mg, 0.198 mmol, 73%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.22 (2H, d, J=6.0Hz), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 6.25 (1H, t, J=6.0Hz), 6.40 (1H, dd, J=1.6, 7.7Hz), 6.50 (1H, d, J=7.7Hz), 6.

60 (1H, s), 6.97 (1H, t, J=7.8Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.23 (2H, t, J=7.8Hz), 7.30 (2H, d, J=7.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=7.6Hz), 8.52 (1H, d, J=1.6Hz), 8.97 (1H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 9.14 (1H, t, J=6.0Hz).

【0588】

実施例 153. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルアミノ-ベンジルアミド

実施例 152 と同様の手法により、製造例 131 に記載の 4-フェニルアミノ-ベンゾニトリル (110 mg, 0.566 mmol) から (4-アミノメチルーフェニル)-フェニルアミン (98 mg, 0.494 mmol) を油状物として得た。

次いで、得られた (4-アミノメチルーフェニル)-フェニルアミンおよびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (108 mg, 0.623 mmol) から標記化合物 (52 mg, 0.147 mmol, 26%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.66 (2H, d, J=5.5Hz), 5.76 (1H, s), 6.50 (1H, brs), 6.96 (1H, t, J=7.4Hz), 7.07-7.10 (4H, m), 7.29-7.32 (4H, m), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25 (1H, d, J=7.5Hz), 8.34 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

【0589】

実施例 154. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ベンジルーメチルーアミノ)-ベンジルアミド

製造例 133 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミド (30 mg, 82  $\mu\text{mol}$ )、ホルマリン (9  $\mu\text{l}$ , 115  $\mu\text{mol}$ )、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) および酢酸 (数滴) をテトラヒドロフラン (1 mL) に懸濁させ、室温で 4 時間攪拌した。反応懸濁液に 0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、薄層 NH シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) し、標記化合物 (11 mg, 28  $\mu\text{mol}$ , 35%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=5.1 Hz), 6.38 (1H, brs), 6.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.26 (4H, m), 7.32 (2H, t, J=7.2Hz), 7.4 (1H, d, J=7.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=4.3, 8.2Hz), 8.05 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23 (1H, d, J=7.1Hz), 8.30 (1H, d, J=1.7Hz), 8.98 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

【0590】

実施例 155. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 3-フェニルスルファニルーベンジルアミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 139 に記載の 3-フェニルスルファニルーベンジルアミン (38 mg, 0.18 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (31 mg, 0.18 mmol) から標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.67 (2H, d, J=5.7Hz), 6.52 (1H, brs), 7.23-7.26 (3H, m), 7.31 (4H, t, J=7.4Hz), 7.38 (2H, d, J=6.8Hz), 7.49 (1H, dd, J=4.2, 8.4Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, d, J=7.5Hz), 8.31 (1H, d, J=1.8Hz), 9.00 (1H, dd, J=1.7, 4.2Hz).

【0591】

実施例 156. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルスルファニルーベンジルアミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 145 に記載の 4-ベンジルスルファニルーベンジルアミン (84 mg, 0.37 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (70 mg, 0.40 mmol) から標記化合物 (54 mg, 0.14 mmol,

38%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.20 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.18–7.34 (9H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.2, 8.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

【0592】

実施例 157. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-メチルアミノニコチナミド

実施例 93 と同様の手法により、製造例 146 に記載の N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(エトキシメチルアミノ)-ニコチナミド (90 mg, 0.22 mmol) から標記化合物 (71 mg, 0.19 mmol, 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.96 (3H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.12 (1H, brs), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.34 (4H, m), 7.36–7.44 (3H, m), 7.89 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

【0593】

実施例 158. 2-アミノ-N-(5-フェニルアミノメチルフラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 149 に記載の (5-アミノメチルフラン-2-イルメチル)-フェニルアミン (34 mg, 0.17 mmol) および 2-アミノニコチニックアシッド (26 mg, 0.19 mmol) から標記化合物 (49 mg, 0.15 mmol, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.19 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.19 (2H, dd,  $J=3.1, 11\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 6.62 (2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.03–7.07 (4H, m), 7.91 (1H, d,  $J=1.7, 7.7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=1.7, 4.8\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

【0594】

実施例 159. 2-アミノ-N-(5-(2-フェニルアミノエチル)フラン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 152 に記載の 2-(5-アミノメチルフラン-2-イル)-エチル)-フェニルアミン (21 mg, 97  $\mu\text{mol}$ ) および 2-アミノニコチニックアシッド (16 mg, 0.12 mmol) から標記化合物 (29 mg, 86  $\mu\text{mol}$ , 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.83 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.26 (2H, m), 4.38 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.61 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.17 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.54–6.59 (3H, m), 7.04–7.08 (4H, m), 7.92 (1H, d,  $J=1.8, 7.7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

【0595】

実施例 160. 2-アミノ-N-(4-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 156 に記載の C-(4-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (92 mg, 0.45 mmol) および 2-アミノニコチニックアシッド (68 mg, 0.49 mmol) から標記化合物 (108 mg, 0.331 mmol, 74%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.70 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.35 (2H, brs), 6.48 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, dd,  $J=4.9, 7.7\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, dd,  $J=1.1, 8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, tt,  $J=1.1, 7.7\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=1.7, 7.7\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ).

【0596】

実施例 161. 2-アミノ-N-(2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 162 に記載の C- (2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン (9.8 mg, 48  $\mu$ mol) および 2-アミノニコチン酸 (7.9 mg, 58  $\mu$ mol) から標記化合物 (13.5 mg, 41  $\mu$ mol, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.44 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.55 (1H, dd,  $J=4.8, 7.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

【0597】

実施例 162. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (2-フェノキシチアゾール-5-イルメチル)-アミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 162 に記載の C- (2-フェノキシチアゾール-5-イル)-メチルアミン (10 mg, 50  $\mu$ mol) および キノリン-6-カルボキシリックアシッド (11 mg, 60  $\mu$ mol) から標記化合物 (17 mg, 46  $\mu$ mol, 91%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.55 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.27-7.31 (3H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=7.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=4.2, 8.8\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 8.5 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

【0598】

実施例 163. 2-アミノ-6-メトキシ-N- (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 166 に記載の 2, 5-ジアミノ-N- (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (27 mg, 59  $\mu$ mol)、亜硝酸ナトリウム (4.1 mg, 59  $\mu$ mol) および硫酸 (数滴) をメタノール (5 mL) に溶解し、加熱還流下 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0℃で加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製した後、さらに NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製し、標記化合物 (0.7 mg) を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 356.32 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.87 (3H, s), 4.63 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.01 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, brs), 6.39 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, brs), 6.73 (1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.08-7.12 (3H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.32 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

【0599】

実施例 164. 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 172 に記載の 6-アミノ-チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (20 mg, 0.10 mmol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (21 mg, 0.10 mmol) から標記化合物 (30 mg, 78  $\mu$ mol, 76%) を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 382.35 ( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.52 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.09-7.19 (6H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=1.1, 5.9\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s), 9.21 (1H, m).

【0600】

実施例 165. 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 174 に記載の 2, 3-ジヒドロ-1H-ピロ

ロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (15 mg, 91  $\mu$ mol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル) -メチルアミン (19 mg, 91  $\mu$ mol) から標記化合物 (15 mg, 43  $\mu$ mol, 47%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.99 (2H, t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.71-8.77 (1H, m).

#### 【0601】

実施例 166. チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) -アミド

製造例 178 に記載のチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッドメチルエステル (4.0 mg, 21  $\mu$ mol)、水酸化リチウム一水和物 (0.9 mg, 21  $\mu$ mol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL)、メタノール (50  $\mu$ l) および水 (50  $\mu$ l) の混合溶媒に溶解し、加熱還流下、1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧留去し、チエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッドをリチウム塩として得た。

続いて、得られたチエノ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリクアシッドのリチウム塩、製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル) -メチルアミン (4.7 mg, 23  $\mu$ mol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (14 mg, 32  $\mu$ mol) およびトリエチルアミン (9  $\mu$ l, 63  $\mu$ mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、標記化合物 (3.0 mg, 8.2  $\mu$ mol, 40%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.75 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.12 (3H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

#### 【0602】

実施例 167. 5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) -アミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 182 に記載の 5-アミノチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (50 mg, 0.26 mmol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル) -メチルアミン (53 mg, 0.26 mmol) から標記化合物 (85 mg, 0.22 mmol, 87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.52 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, s), 7.10 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, dd,  $J=7.3, 8.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 9.17 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

#### 【0603】

実施例 168. チエノ[3, 2-b]ピリジン-6-カルボキシリクアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) -アミド

製造例 178 と同様の手法により、製造例 184 に記載のトリフルオロメタンスルホン酸アシッド 6- ( (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル) -カルバモイル) -チエノ[3, 2-b]ピリジン-5-イルエステル (11 mg, 21  $\mu$ mol) から標記化合物 (7 mg, 19  $\mu$ mol, 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 4.57 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.36 (2H

, t, J=7.7Hz), 7.62 (1H, d, J=5.7Hz), 8.31 (1H, d, J=5.5Hz), 8.90 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=2.0Hz), 9.32-9.38 (1H, m).

#### 【0604】

実施例 169. 2-アミノ-6-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 187 に記載の 2-アミノ-6-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)-エチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (17 mg, 28  $\mu$ mol)、鉄粉 (7.7 mg, 138  $\mu$ mol)、塩化アンモニウム (4.41 mg, 83  $\mu$ mol) をエタノール (1 mL) および水 (250  $\mu$ l) の混合溶媒に懸濁し、90℃で8時間撹拌した。反応懸濁液を室温まで冷却した後、セライトろ過し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製し、標記化合物 (10 mg, 21  $\mu$ mol, 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.28 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, q, J=5.7Hz), 4.60 (2H, d, J=4.9Hz), 4.91 (1H, t, J=5.7Hz), 5.68 (1H, d, J=8.6Hz), 6.07 (1H, t, J=5.3Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.46 (2H, s), 6.52 (2H, d, J=8.8Hz), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 6.71 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.29-7.34 (3H, m).

#### 【0605】

実施例 170. 6-クロロ-N-(3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (230 mg, 1.1 mmol) および 6-クロロニコチン酸 (180 mg, 1.1 mmol) から標記化合物 (240 mg, 0.71 mmol, 61%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 6.42 (1H, brs), 6.94 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=7.5Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.6, 8.2Hz), 8.74 (1H, d, J=2.2Hz).

#### 【0606】

実施例 171. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (26 mg, 0.12 mmol) およびニコチン酸 (10 mg, 0.081 mmol) から標記化合物 (8.5 mg, 0.027 mmol, 33%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.59 (2H, d, J=5.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.96 (1H, d, J=1.8Hz).

#### 【0607】

実施例 172. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-メチルブトキシ)-ベンジルアミド

製造例 187 に記載の キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (13 mg, 0.048 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合液に炭酸カリウム (13 mg, 0.096 mmol) および 1-ヨード-3-メチルブタン (0.013 mL, 0.096 mmol) を加え室温で終夜撹拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (12 mg, 0.033 mmol, 69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.96 (6H, d, J=6.6Hz), 1.65-1.70 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 3.99 (2H, t, J=6.7Hz), 4.68 (2H, d, J=5.7Hz), 6.56 (1H, brs), 6.84-6.87 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.48 (1H, dd



,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23-8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, dd,  $J=1.8, 4.2\text{Hz}$ ).

【0608】

実施例 173. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンジルアミド

水素化アルミニウムリチウム (84 mg, 2.2 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、氷冷下製造例 188 に記載の 4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-ベンズニトリル (100 mg, 0.44 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、水 (0.084 mL)、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.084 mL)、水 (0.25 mL) を順次加え、室温で 90 分攪拌した。反応液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (91 mg) およびキノリン-6-カルボキシリックアシッド (68 mg, 0.39 mmol) から、実施例 43 と同様の手法により標記化合物 (140 mg, 0.35 mmol, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.68 (2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.62 (1H, br s), 6.71-6.78 (2H, m), 7.34-7.43 (6H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=4.3, 8.3\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.23-8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, dd,  $J=1.8, 4.3\text{Hz}$ ).

【0609】

実施例 174. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (Z)-4-スチリル-ベンジルアミド

製造例 189 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェニルエチニル-ベンジルアミド (48 mg, 0.13 mmol)、キノリン (26 mg, 0.20 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、リンドラー触媒 (5.0 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応系内を窒素雰囲気とした後、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) により精製し、標記化合物 (45 mg, 0.12 mmol, 92%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.58-6.60 (2H, m), 7.16-7.27 (9H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=4.2, 8.2\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.45-8.47 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, dd,  $J=1.7, 4.2\text{Hz}$ ), 9.24 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ).

【0610】

実施例 175. 2-アセチルアミノ-N-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 133 に記載の 2-アミノ-N-(5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (50 mg, 0.15 mmol)、アセトニトリル (5 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、氷冷下ニトロニウム テトラフルオロボレート (0.50 M スルホラン溶液, 0.46 mL, 0.23 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1:30) により精製し、標記化合物 (1.3 mg, 0.0035 mmol, 2.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (3H, s), 4.67 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=4.9, 7.8\text{Hz}$ ), 7.08-7.14 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.51 (1H, brs).

【0611】

実施例 176. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-チオニコチナミド

実施例 136 に記載の 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-ニコチナミド (220 mg, 0.67 mmol)、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド (ローソン試薬) (67



0 mg, 1.7 mmol) およびトルエン (8 mL) の混合物を、80℃で15分攪拌後、45分加熱還流した。放冷後、沈殿をろ過し、ろ液を減圧下留去した。NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標記化合物 (28 mg, 0.080 mmol, 12%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.87 (2H, d, J=4.9Hz), 5.08 (2H, s), 5.88 (2H; brs), 6.62 (1H, dd, J=4.9, 7.5Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32-7.44 (6H, m), 7.71 (1H, brs), 8.07 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz).

#### 【0612】

実施例 177. 6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 190 に記載の 2-アミノ-6-(1-エトキシビニル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (2.0 mg, 0.0051 mmol) およびアセトン (2 mL) の混合物に、水 (1 mL) および濃硫酸 (0.2 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルを加え抽出した。飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) により精製し、標記化合物 (1.0 mg, 0.0027 mmol, 53%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.62 (3H, s), 4.66 (2H, d, J=5.7Hz), 6.39-6.40 (4H, m), 6.75 (1H, d, J=3.9Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.29-7.35 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9Hz).

#### 【0613】

実施例 178. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-ビニル-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (30 mg, 0.083 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (19 mg, 0.017 mmol) およびキシレン (1.5 mL) の混合物に、ビニル (トリ-n-ブチル) チン (0.073 mL, 0.25 mmol) を加え、130℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) により精製し、標記化合物 (19 mg, 0.054 mmol, 65%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.65 (2H, d, J=5.5Hz), 5.49 (1H, dd, J=1.4, 10.7Hz), 6.22 (1H, dd, J=1.4, 17.3Hz), 6.27 (1H, brs), 6.36 (2H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.8Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.1Hz).

#### 【0614】

実施例 179. 2-アミノ-6-(1-(Z)-ヒドロキシイミノエチル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 177 に記載の 6-アセチル-2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (9.0 mg, 0.024 mmol)、エタノール (1 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.6 mg, 0.037 mmol) および酢酸ナトリウム (3.0 mg, 0.037 mmol) を加え、加熱還流下、6時間攪拌した。反応液を放冷後、水および酢酸エチルを加え抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1:50) により精製し、標記化合物 (8.3 mg, 0.022 mmol, 90%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=5.7Hz), 6.36 (1H, brs), 6.39 (1H, d, J=3.9Hz), 6.49 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz).

#### 【0615】

実施例 180. 2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 193 に記載の 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6-トリブチルスタニル-ニコチナミド (98 mg, 0.16 mmol) および テトラヒドロフラン (1.5 mL) の混合物に、-78℃で n-ブチルリチウム (2.4 M ヘキサン溶液, 0.32 mL, 0.80 mmol) を滴下し、同温で 1 時間 40 分攪拌した。同温で N,N-ジメチルホルムアミド (0.037 mL, 0.48 mmol) を加え、35 分攪拌後、同温でシアン化ホウ素ナトリウム (50 mg, 0.80 mmol) の テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴下し、-3℃で 1 時間攪拌した。反応液を -78℃とし、酢酸 (0.091 mL, 1.6 mmol) を加え、徐々に 0℃に昇温した。反応液に、水、酢酸エチルおよび テトラヒドロフラン を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1:50) により精製し、標記化合物 (19 mg, 0.053 mmol, 33%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.58 (2H, s), 4.64 (2H, d, J=5.5Hz), 6.38 (1H, d, J=3.7Hz), 6.43 (1H, brs), 6.48-6.50 (3H, m), 6.74 (1H, d, J=3.7Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=7.9Hz).

【0616】

実施例 181. キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例 107 に記載の キノキサリン-6-カルボキシリックアシッド (15 mg, 0.063 mmol) および 製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (13 mg, 0.063 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (36 mg, 0.069 mmol) および トリエチルアミン (19 μl, 0.14 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いたにて精製し、標記化合物 (12 mg, 0.025 mmol, 40%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 356.37 (MH<sup>+</sup>)

【0617】

実施例 182. シンノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例 111 に記載の シンノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルエステル (16 mg, 0.085 mmol) の エタノール (1 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え pH を 4 に調整し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (17 mg, 0.085 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (48 mg, 0.108 mmol) および トリエチルアミン (24 μl, 0.172 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いたにて精製し、標記化合物 (4.4 mg, 0.0093 mmol, 11%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 356.44 (MH<sup>+</sup>)

【0618】

実施例 183. 1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

実施例 128 と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリックアシッド

および製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミンから標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 343.15 (MH<sup>+</sup>)

【0619】

実施例 184. 1H-インドール-5-カルボキシリクアシッド (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例 128 と同様の手法により、1H-インドール-5-カルボキシリクアシッド および 4-ベンジルオキシフェニルアミン 塩酸塩から標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 343.30 (MH<sup>+</sup>)

【0620】

実施例 185. 2-(2-メトキシエチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 127 に記載の 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (16 mg, 0.046 mmol) の 1-メチル-2-ピロリドン (2 mL) 溶液に、2-メトキシエチルアミン (6  $\mu$ l, 0.07 mmol)、水素化ナトリウム (4 mg, 0.092 mmol, 60% in oil) を加え、110℃ にて 8 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (0.67 mg, 0.0013 mmol, 2.8%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 384.16 (MH<sup>+</sup>)

【0621】

実施例 186. 2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 127 に記載の 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (64 mg, 0.186 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、(アミノメチル)シクロプロパン (48  $\mu$ l, 0.56 mmol) を加え、120℃ にて 14 時間攪拌した。反応混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (15.6 mg, 0.0316 mmol, 17%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 380.43 (MH<sup>+</sup>)

【0622】

実施例 187. 3-(3-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピオニックアシッド

製造例 127 に記載の 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (51 mg, 0.15 mmol) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、tert-ブチル 3-アミノプロパノエート 塩酸塩 (32 mg, 0.178 mmol) およびトリエチルアミン (27  $\mu$ l, 0.192 mmol) を加え、120℃ にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (49 mg, 0.36 mmol) を加え、120℃ にて 20 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた残渣のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (500  $\mu$ l, 6.49 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (3.44 mg, 0.0067 mmol, 4.5%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 398.52 (MH<sup>+</sup>)

【0623】

実施例 188. 2-((フラン-2-イルメチル)アミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 186 と同様の手法を用い、製造例 127 に記載の 2-クロロ-N-(5-フェ

ノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (35 mg, 0.10 mmol) およびフルフリルアミン (16  $\mu$ l, 0.18 mmol) を用い、標記化合物 (2.29 mg, 0.0044 mmol, 4.4%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。  
MS m/e (ESI) 406.15(MH<sup>+</sup>)

## 【0624】

実施例 189. 4-(3-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イル)アミノ)-メチル)ベンゾイックアシッド

実施例 186 と同様の手法を用い、製造例 127 に記載の 2-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (36 mg, 0.10 mmol) および 4-(アミノメチル)ベンゾイックアシッド (16 mg, 0.11 mmol) を用い、標記化合物 (2.75 mg, 0.0048 mmol, 4.8%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 460.17(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.50 (2H, d, J=6.0Hz), 4.71 (2H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=3.6Hz), 6.63 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.0Hz), 7.09-7.19 (1H, m), 7.32-7.47 (4H, m), 7.87 (2H, d, J=7.6Hz), 7.98 (1H, dd, J=0.8, 8.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=0.8, 4.8Hz), 8.87 (1H, brs), 9.16-9.24 (1H, m).

## 【0625】

実施例 190. 2-アミノ-6-ベンジルアミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (110 mg, 0.31 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、ベンジルアミン (1.8 mL, 16.5 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 2.94 mmol) を加え、135 °C にて 17 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて精製し、標記化合物 (23.4 mg, 0.0429 mmol, 14%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 431.27(MH<sup>+</sup>)

## 【0626】

実施例 191. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6-(3-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル-プロピルアミノ)-ニコチナミド

実施例 190 と同様の手法を用い、製造例 185 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (105 mg, 0.292 mmol) および 3-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル-プロピルアミン (279 mg, 2.21 mmol) から標記化合物 (14.96 mg, 0.027 mmol, 9.2%) を得た。

MS m/e (ESI) 450.38(MH<sup>+</sup>)

## 【0627】

実施例 192. (6-アミノ-5-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティックアシッド

窒素雰囲気下、製造例 191 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (195 mg, 0.542 mmol) にグリシン (610 mg, 8.13 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン (405  $\mu$ l, 2.71 mmol) を加え、190 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物にジメチルスルホキシド (5 mL) を加え、ポリテトラフルオロエチレン製メンブレンフィルター (Whatman Inc.) で濾過し、濾液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸

含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(55.36mg, 0.108mmol, 20%)を得た。

MS m/e(ESI) 399.30(MH<sup>+</sup>)

【0628】

実施例193. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ニコチナミド

実施例190と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(54mg, 0.15mmol)および4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(330μl, 2.45mmol)から標記化合物(15.0mg, 0.024mmol, 16%)を得た。

MS m/e(ESI) 499.10(MH<sup>+</sup>)

【0629】

実施例194. 2-アミノ-6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(35mg, 0.10mmol)のジメチルスルホキシド(1mL)溶液に、4-クロロベンジルアミン(234μl, 1.92mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にて2.5日間攪拌した。反応混合物にエタノールアミン(116μl, 1.92mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL, 5.74mmol)を加え、140℃にてさらに2.5日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(13.8mg, 0.024mmol, 24%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 465.07(MH<sup>+</sup>)

【0630】

実施例195. 2-アミノ-6-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例190と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(32mg, 0.091mmol)および4-メトキシベンジルアミン(238μl, 1.82mmol)から標記化合物(19.4mg, 0.034mmol, 37%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 461.21(MH<sup>+</sup>)

【0631】

実施例196. 2-アミノ-6-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例194と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(41mg, 0.12mmol)および4-フルオロベンジルアミン(200μl, 1.75mmol)から標記化合物(10.6mg, 0.0188mmol, 16%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 449.56(MH<sup>+</sup>)

【0632】

実施例197. 2-アミノ-6-(3-フルオロ-ベンジルアミノ)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例194と同様の手法を用い、製造例185に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30mg, 0.

0.85 mmol) および3-フルオロベンジルアミン (146  $\mu$ l, 1.28 mmol) から標記化合物 (20.6 mg, 0.0365 mmol, 43%) を得た。

MS m/e (ESI) 449.50(MH<sup>+</sup>)

【0633】

実施例198. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド

実施例154と同様の手法により、ホルマリンの代わりに製造例197に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ホルミル-ベンジルアミド (50 mg, 0.172 mmol)、キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ベンジルアミノ-ベンジルアミドの代わりにフェニルアミン (31  $\mu$ l, 0.34 mmol) を用いて、標記化合物 (13.8 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 368.5(MH<sup>+</sup>)

【0634】

実施例199. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(メチル-フェニル-アミノ)-メチル-ベンジルアミド

実施例154と同様の手法により、実施例198に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-フェニルアミノメチル-ベンジルアミド (30 mg, 82  $\mu$ mol) から標記化合物 (4.25 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 382.3 (MH<sup>+</sup>)

【0635】

実施例200. 2-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例152と同様の手法により、製造例198に記載の5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル (1.02 g, 4.32 mmol) からC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (1.02 g, 4.25 mmol, 98%) を油状物として得た後、得られたC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) および2-アミノニコチン酸アシッド (17 mg, 0.13 mmol) から標記化合物 (12.1 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI): 360.3(MH<sup>+</sup>)

【0636】

実施例201. 6-アミノ-N-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例152と同様の手法により、実施例200に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) および6-アミノニコチン酸アシッド (17 mg, 0.13 mmol) から標記化合物 (8.21 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 360.3(MH<sup>+</sup>)

【0637】

実施例202. キノリン-6-カルボキシリクアシッド (5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例152と同様の手法により、実施例200に記載のC-(5-(3-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) およびキノリン-6-カルボキシリクアシッド (22 mg, 0.13 mmol) から標記

化合物 (9.53 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 395.35 ( $MH^+$ )

【0638】

実施例 203. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリリックアシッド (5-(3-クロロ-4-フェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル) アミド

実施例 152 と同様の手法により、実施例 200 に記載の C- (5-(3-クロロ-4-フェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.13 mmol) およびベンゾチアゾール-6-カルボキシリリックアシッド (22 mg, 0.13 mmol) から標記化合物 (7.28 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401.32 ( $MH^+$ )

【0639】

実施例 204. 2-アミノ-N- (5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 203 に記載の C- (5-(2-フルオロ-ベンジル)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (30 mg, 0.14 mmol) および 2-アミノ-ニコチン酸 (21 mg, 0.15 mmol) から標記化合物 (16.2 mg) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 342.34 ( $MH^+$ )

【0640】

実施例 205. 2-アミノ-N- (5-ブromo-4-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 206 に記載の C- (5-ブromo-4-フェノキシ-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (500 mg, 1.76 mmol) および 2-アミノ-ニコチン酸 (267 mg, 1.94 mmol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405.94 ( $MH^+$ )

【0641】

実施例 206. 2-アミノ-N- (5-メチル-4-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド

実施例 205 に記載の 2-アミノ-N- (5-ブromo-4-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド (30 mg, 0.074 mmol)、ジクロロ (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ニッケル (II) (10 mg, 0.015 mmol) およびテトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、室温でメチルマグネシウムブロミド (638  $\mu$ l, 0.592 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌し、さらに 50  $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた) にて精製し、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS  $m/e$  (ESI) 340.09 ( $MH^+$ )

【0642】

実施例 207. 2-アミノ-5-メチル-N- (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド

実施例 206 と同様の手法により、製造例 207 に記載の 2-アミノ-5-ヨード-N- (5-フェノキシ-チオフエン-2-イルメチル) ニコチナミド (10 mg, 22  $\mu$

mol) から標記化合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 340.12(MH<sup>+</sup>)

【0643】

実施例 208. 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-アミド

実施例 42 と同様の手法により、製造例 212 に記載の 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (15 mg, 93 μmol) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフェン-2-イル)-メチルアミン (19 mg, 93 μmol) から標記化合物 (22 mg, 63 μmol, 68%) を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) によりトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 350.26(MH<sup>+</sup>)

【0644】

実施例 209. 2-アミノ-N- (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-6- (2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N- (5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド (20 mg, 37 μmol) および 2-ピリジン-2-イル-エチルアミン (66 μl, 0.56 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、130 °C で 17 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水と酢酸エチルを加え、有機層を分配し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 (17.7 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 446.05(MH<sup>+</sup>)

【0645】

実施例 210. 6-アミノ-N- (4-ベンジルオキシベンジル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (11 mg, 0.050 mmol) と 6-アミノニコチン酸 (6.9 mg, 0.050 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (7.1 mg, 0.016 mmol, 32%) を得た。

MS m/e (ESI) 334.3 (MH<sup>+</sup>)

【0646】

実施例 211. 6-アミノ-N- (3-フェノキシベンジル)-ニコチナミド

実施例 43 と同様の手法により、製造例 7 に記載の 3-フェノキシベンジルアミン (10 mg, 0.050 mmol) および 6-アミノニコチン酸 (6.9 mg, 0.050 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (16 mg, 0.037 mmol, 74%) を得た。

MS m/e (ESI) 320.2 (MH<sup>+</sup>)

【0647】

実施例 212. [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド 3-フェノキシベンジルアミド

製造例 219 に記載の [1, 8]ナフチリジン-3-カルボキシリックアシッド エチルエステル (8.1 mg, 0.040 mmol)、水酸化リチウム 一水和物 (3.4 mg, 0.080 mmol) にテトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (0.1 mL) および水 (0.1 mL) を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣および 3-フェノキシベンジルアミン (5.0 mg, 0.025 mmol) を、実施例 43 と同様の手法により反応させ、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (3.7 mg,



0.0079 mmol, 20%)を得た。

MS m/e (ESI) 356.3 (MH<sup>+</sup>)

【0648】

実施例 213. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-ニトロフェノキシ)-ベンジルアミド

製造例 188に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0 mg, 0.011 mmol)、酢酸銅 (II) (2.9 mg, 0.016 mmol)、モレキュラーシーブス 4A (50 mg) およびジクロロメタン (2 mL) の混合液に、トリエチルアミン (0.0077 mL, 0.055 mmol) および 4-ニトロフェニルボロニックアシッド (1.8 mg, 0.011 mmol) を加え、空気存在下室温で 10 日間攪拌した。反応液をろ過後、水、酢酸エチルおよび 29% アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いたにて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.14 mg, 0.0022 mmol, 20%) を得た。

MS m/e (ESI) 400.2 (MH<sup>+</sup>)

【0649】

実施例 214. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(4-メタンスルホニルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 213 と同様の手法により、製造例 187 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(3.0 mg, 0.011 mmol) および 4-メタンスルホニルフェニルボロニックアシッド (2.2 mg, 0.011 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.21 mg, 0.00038 mmol, 3.5%) を得た。

MS m/e (ESI) 433.2 (MH<sup>+</sup>)

【0650】

実施例 215. 4-(3-((キノリン-6-カルボニル) アミノ) メチル) フェノキシ) ベンゾイックアシッド メチルエステル

実施例 213 と同様の手法により、製造例 187 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (3.0 mg, 0.011 mmol) および 4-メトキシカルボニルフェニルボロニックアシッド (1.8 mg, 0.011 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.14 mg, 0.00027 mmol, 2.4%) を得た。

MS m/e (ESI) 413.3 (MH<sup>+</sup>)

【0651】

実施例 216. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-シアノフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 213 と同様の手法により、製造例 187 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol) および 3-シアノフェニルボロニックアシッド (2.6 mg, 0.018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.25 mg, 0.00051 mmol, 4.6%) を得た。

MS m/e (ESI) 380.1 (MH<sup>+</sup>)

【0652】

実施例 217. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-アセチルフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 213 と同様の手法により、製造例 187 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol) および 3-アセチルフェニルボロニックアシッド (3.0 mg, 0.018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.17 mg, 0.00033 mmol, 3.0%)

)を得た。

MS m/e (ESI) 397.0 (MH<sup>+</sup>)

【0653】

実施例 218. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-ベンジルアミド

実施例 213 と同様の手法により、製造例 187 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド(5.0 mg, 0.011 mmol)および 3-トリフルオロメトキシフェニルボロニックアシッド(3.7 mg, 0.018 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.15 mg, 0.00027 mmol, 2.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 439.0 (MH<sup>+</sup>)

【0654】

実施例 219. キノリン-6-カルボキシリックアシッド (3'-トリフルオロビフェニル-3-イルメチル)-アミド

製造例 220 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド(4.0 mg, 0.012 mmol)、トルエン(1 mL)およびメタノール(0.25 mL)の混合物に、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.4 mg, 0.0012 mmol)および 3-フルオロフェニルボロニックアシッド(1.7 mg, 0.012 mmol)を加え、70℃で4時間撹拌した。放冷後、水、酢酸エチル、酢酸を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.47 mg, 0.0010 mmol, 8.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 357.2 (MH<sup>+</sup>)

【0655】

実施例 220. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ベンジル-ベンジルアミド

製造例 220 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-プロモベンジルアミド(8.0 mg, 0.023 mmol)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)(3.2 mg, 0.0047 mmol)およびテトラヒドロフラン(1 mL)の混合物に、室温でベンジルマグネシウムクロリド(1.1 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.088 mL, 0.094 mmol)を加え、50℃で30分撹拌した。放冷後、水、酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(2.1 mg, 0.0045 mmol, 19%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.2 (MH<sup>+</sup>)

【0656】

実施例 221. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジル-ベンジルアミド

実施例 220 と同様の手法により、製造例 221 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0 mg, 0.023 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5 mg, 0.0032 mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 353.3 (MH<sup>+</sup>)

【0657】

実施例 222. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-フェネチル-ベンジルアミド

実施例 220 と同様の手法により、製造例 221 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-プロモベンジルアミド(8.0 mg, 0.023 mmol)およびフェネチルマグネシウムクロリド(1.0 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.094 mL, 0

. 094 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.39 mg, 0.00081 mmol, 3.5%) を得た。

MS m/e (ESI) 367.3 (MH<sup>+</sup>)

【0658】

実施例 223. 2-アミノ-N-(4-クロロ-5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 133 に記載の 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド (21 mg, 0.064 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物に、N-クロロスクシンイミド (13 mg, 0.096 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (7.4 mg, 0.016 mmol, 24%) を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

【0659】

実施例 224. 2-アミノ-5-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 223 の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.7 mg, 0.0036 mmol, 5.6%) を得た。

MS m/e (ESI) 360.1 (MH<sup>+</sup>)

【0660】

実施例 225. 2-アミノ-5-クロロ-N-(4-クロロ-5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 223 の副生成物として標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.5 mg, 0.0030 mmol, 4.6%) を得た。

MS m/e (ESI) 394.0 (MH<sup>+</sup>)

【0661】

実施例 226. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシ-3-クロロベンジルアミド

実施例 223 と同様の手法により、実施例 3 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド (200 mg, 0.54 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (29 mg, 0.057 mmol, 10%) を得た。

MS m/e (ESI) 403.1 (MH<sup>+</sup>)

【0662】

実施例 227. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-シクロプロピルメトキシ-ベンジルアミド

製造例 188 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 3-ヒドロキシベンジルアミド (87 mg, 0.31 mmol) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.31 mL, 0.31 mmol) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣 (93 mg) の一部 (5.0 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物に、室温でシクロプロピルメチルプロミド (2.7 mg, 0.020 mmol) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、同温で 3 時間撹拌した。反応液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (1.50 mg, 0.0034 mmol, 20%) を得た。

MS m/e (ESI) 333.0 (MH<sup>+</sup>)

【0663】

実施例 228. 2-アミノ-N-(3-(2-ブチニルオキシ)ベンジル)-ニコチナミド

実施例 227 と同様の手法により、製造例 223 に記載の 2-アミノ-N-(3-ヒドロキシベンジル)-ニコチナミド (12 mg, 0.050 mmol) および 1-ブロー-

2-ブチン(6.6 mg, 0.050 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (10 mg, 0.024 mmol, 49%)を得た。

MS m/e (ESI) 296.3 (MH<sup>+</sup>)

【0664】

実施例 229. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-メチルニコチナミド

実施例 220と同様の手法により、製造例 225に記載の2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-クロロニコチナミド(6.5 mg, 0.018 mmol)およびメチルマグネシウムプロミド(0.93 Mテトラヒドロフラン溶液, 0.12 mL, 0.11 mmol)から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.38 mg, 0.00082 mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 348.5 (MH<sup>+</sup>)

【0665】

実施例 230. 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

エチレングリコール(0.7 mL)に水素化ナトリウム(3.1 mg, 0.078 mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、実施例 117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(4.0 mg, 0.011 mmol)を順次加え、65℃で2時間攪拌した。90℃でさらに攪拌後、室温まで放冷した。反応液に水、ジクロロメタンおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.26 mg, 0.00052 mmol, 4.7%)を得た。

MS m/e (ESI) 386.2 (MH<sup>+</sup>)

【0666】

実施例 231. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-エトキシニコチナミド

エタノール(0.5 mL)に水素化ナトリウム(70 mg, 1.7 mmol, 60% in oil)、触媒量のヨウ化銅(I)、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(30 mg, 0.17 mmol)を順次加え、110℃で3時間攪拌後、80℃で終夜攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルおよび29%アンモニア水溶液を加え分配し、水層をクエン酸で中和した。水層にジクロロメタンを加え、有機層を分配し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣(35 mg)の一部(10 mg)および4-ベンジルオキシベンジルアミン(10 mg, 0.047 mmol)から実施例 43と同様の手法により、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(3.4 mg, 0.0069 mmol, 14%)を得た。

MS m/e (ESI) 378.5 (MH<sup>+</sup>)

【0667】

実施例 232. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(8.6 mg, 0.050 mmol)およびプロパノール(0.5 mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5 mg, 0.0030 mmol, 5.9%)を得た。

MS m/e (ESI) 406.6 (MH<sup>+</sup>)

【0668】

実施例 233. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-6-(3-メトキシプロポキシ)-ニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコ

チニックアシッド(8.6 mg, 0.050 mmol)および3-メトキシプロパノール(0.5 mL)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.65 mg, 0.0012 mmol, 2.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 422.5 (MH<sup>+</sup>)

【0669】

実施例 234. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-プロポキシニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17 mg, 0.096 mmol)、プロパノール(0.5 mL)およびC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(20 mg, 0.097 mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(5.3 mg, 0.011 mmol, 11%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.1 (MH<sup>+</sup>)

【0670】

実施例 235. 2-アミノ-6-イソプロポキシ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17 mg, 0.096 mmol)、イソプロパノール(0.5 mL)およびC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(20 mg, 0.097 mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.3 mg, 0.0086 mmol, 9.0%)を得た。

MS m/e (ESI) 384.2 (MH<sup>+</sup>)

【0671】

実施例 236. 2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-ニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、製造例 224に記載の2-アミノ-6-クロロニコチニックアシッド(17 mg, 0.096 mmol)、テトラヒドロフラン-2-イルメタノール(0.5 mL)およびC-(5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン(20 mg, 0.097 mmol)から、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(16 mg, 0.030 mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 426.2 (MH<sup>+</sup>)

【0672】

実施例 237. 2-アミノ-6-(3-メチル-2-ブテニル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 231と同様の手法により、実施例 117に記載の2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol)およびトリブチル(3-メチル-2-ブテニル)チン(0.084 mL, 0.25 mmol)から、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.71 mg, 0.0014 mmol, 1.7%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

【0673】

実施例 238. 2-アミノ-6-シクロプロピル-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 178に記載の2-アミノ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-6-ビニルニコチナミド(6.0 mg, 0.017 mmol)およびトルエン(0.5 mL)の混合物に氷冷下、ジヨードメタン(0.0055 mL, 0.068 mmol)およびジエチルジンク(1.1 Mトルエン溶液, 0.046 mL, 0.051 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水、酢酸エチルおよび29%アンモニア水溶液を加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高

速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩（0.40mg, 0.00083mmol, 4.9%）を得た。

MS m/e (ESI) 366.1 (MH<sup>+</sup>)

【0674】

実施例 239. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol)、メチル プロパルギル エーテル(3.5mg, 0.050mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.023mL, 0.13mmol)、ピリジン(0.011mL, 0.13mmol)、触媒量のヨウ化銅(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.6mg, 0.0083mmol) および N-メチルピロリジノン(1mL) の混合物を、120℃で4時間攪拌した。放冷後、反応液に水およびジクロロメタンを加え抽出し、有機層をメンブランフィルターを用いてろ過した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.5mg, 0.0030mmol, 7.2%)を得た。

MS m/e (ESI) 394.2 (MH<sup>+</sup>)

【0675】

実施例 240. 2-アミノ-6-(1-ペンチニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 239 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol) および 1-ペンチン(3.4mg, 0.050mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.70mg, 0.00014mmol, 3.3%)を得た。

MS m/e (ESI) 392.2 (MH<sup>+</sup>)

【0676】

実施例 241. 2-アミノ-6-(3-ジメチルアミノ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 239 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(15mg, 0.042mmol) および 1-ジメチルアミノ-2-プロピン(4.2mg, 0.050mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.00mg, 0.00019mmol, 4.6%)を得た。

MS m/e (ESI) 407.2 (MH<sup>+</sup>)

【0677】

実施例 242. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 239 に記載の 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピニル)-N-(5-フェノキシ-チオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(11mg, 0.028mmol) および テトラヒドロフラン(1mL) の混合物に、キノリン(5.4mg, 0.042mmol) および リンドラー触媒(5.0mg) を加え、水素雰囲気下、室温で15分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を NH シリカゲルを用いてろ過後、逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動層（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(4.4mg, 0.0086mmol, 31%)を得た。

MS m/e (ESI) 396.5 (MH<sup>+</sup>)

【0678】

実施例 243. 2-アミノ-6-(3-メトキシ-プロピル)-N-(5-フェノキシ-

チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 242 に記載の 2-アミノ-6-(3-メトキシ-1-(Z)-プロペニル)-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(3.0 mg, 0.0059 mmol) および テトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、トリエチルアミン(3.6 mg, 0.036 mmol) および 10% パラジウム-カーボン (50% 含水, 5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 15 分攪拌した。反応系内を窒素置換後、セライトを用いてろ過し、減圧下溶媒を留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (0.48 mg, 0.00094 mmol, 16%) を得た。

MS m/e (ESI) 398.3 (MH<sup>+</sup>)

【0679】

実施例 244. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-メトキシプロピオンニックアシッド

実施例 192 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) および (±)-O-メチルセリン(99 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (5.5 mg, 0.0099 mmol, 12%) を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH<sup>+</sup>)

【0680】

実施例 245. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニルプロピオンニックアシッド

実施例 192 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) および (±)-フェニルアラニン(140 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (11 mg, 0.019 mmol, 23%) を得た。

MS m/e (ESI) 489.1 (MH<sup>+</sup>)

【0681】

実施例 246. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-4-メチルペンタノニックアシッド

実施例 192 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) および (D)-ロイシン(110 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (6.8 mg, 0.012 mmol, 14%) を得た。

MS m/e (ESI) 455.2 (MH<sup>+</sup>)

【0682】

実施例 247. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-(R)-3-ヒドロキシプロピリックアシッド

実施例 192 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) および (L)-スレオニン(99 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (12 mg, 0.022 mmol, 26%) を得た。

MS m/e (ESI) 443.1 (MH<sup>+</sup>)

【0683】

実施例 248. (±)-2-(6-アミノ-5-((5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-カルバモイル)-ピリジン-2-イルアミノ)-ペンタンジオニックアシッド

ツド

実施例 192 と同様の手法により、実施例 117 に記載の 2-アミノ-6-クロロ-N-(5-フェノキシチオフェン-2-イルメチル)-ニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) および (±)-グルタミン酸(122 mg, 0.83 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(1.7 mg, 0.0029 mmol, 3.5%)を得た。  
MS m/e (ESI) 471.4 (MH<sup>+</sup>)

【0684】実施例 249. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N'-メトキシキノリン-6-カルボキサミジン

製造例 226 に記載のキノリン-6-カルボチオニックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(57 mg, 0.15 mmol) およびアセトニトリル(3 mL) の混合物に、2-(プロモメチル)ナフタレン(200 mg, 0.94 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで 3 回洗った。得られた粗生成物(57 mg)の一部(29 mg)、メトキシルアミン塩酸塩(2.9 mg, 0.035 mmol)、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(0.035 mL, 0.035 mmol) および N-メチルピロリジノン(1 mL) の混合物を、室温で 25 分攪拌した。反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物の 2 トリフルオロ酢酸塩(1.9 mg, 0.0030 mmol, 6.4%)を得た。

MS m/e (ESI) 398.5 (MH<sup>+</sup>)

【0685】実施例 250. N<sup>\*</sup>4'-(4-ベンジルオキシベンジル)-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

実施例 176 に記載の 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-チオニコチナミド(30 mg, 0.083 mmol) およびトルエン(1 mL) の混合物に、ベンジルプロミド(0.044 mL, 0.37 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで 2 回洗った。得られた粗生成物(33 mg)の一部(13 mg)、シアナミド(20 mg, 0.48 mmol) および N-メチルピロリジノン(1 mL) の混合物を、120℃で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物の 2 トリフルオロ酢酸塩(0.75 mg, 0.0013 mmol, 4.2%)を得た。

MS m/e (ESI) 358.2 (MH<sup>+</sup>)

【0686】実施例 251. N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N'-シアノキノリン-6-カルボキサミジン

製造例 226 に記載のキノリン-6-カルボチオニックアシッド 4-ベンジルオキシベンジルアミド(57 mg, 0.15 mmol) およびトルエン(2 mL) の混合物に、ベンジルプロミド(0.089 mL, 0.74 mmol) を加え、加熱還流下、90 分攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで 2 回洗った。得られた粗生成物(72 mg)の一部(16 mg)、シアナミド(20 mg, 0.48 mmol) および N-メチルピロリジノン(1 mL) の混合物を、120℃で 2.5 時間攪拌した。放冷後、反応液をメンブランフィルターによりろ過し、ろ液をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動層(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩(0.76 mg, 0.0015 mmol, 4.5%)を得た。

MS m/e (ESI) 393.5 (MH<sup>+</sup>)

【0687】実施例 252. 2-(3-ベンジルオキシフェニル)-1-キノリン-6-イルエタノン



窒素雰囲気下、製造例 225 に記載の 1-キノリン-6-イル-エタノン (171 mg, 1 mmol)、1-ベンジルオキシ-3-プロモ-ベンゼン (289 mg, 1 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (3 mg, 0.0052 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (5 mg, 0.009 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド (236 mg, 2.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を 70 °C で 7 時間攪拌した。室温下、反応溶液にシリカゲル (80 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 6) にて濾過し、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物の残渣 (0.191 g) を得た。この残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 10) にて精製し、黄色油状の残渣 (98 mg) を得た。さらに、この残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 85 : 15) にて精製し、標記化合物 (50 mg, 0.14 mmol, 14%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.51 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.89-6.91 (1H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.25 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50-8.53 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.02 (1H, m).

#### 【0688】

#### 実施例 253. 2-(3-フェノキシ-フェニル)-1-キノリン-6-イル-エタノン

実施例 252 と同様の手法により、窒素雰囲気下、製造例 225 に記載の 1-キノリン-6-イル-エタノン (171 mg, 1 mmol)、1-フェノキシ-3-プロモ-ベンゼン (274 mg, 1.1 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (10 mg, 0.0187 mmol)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (12.5 mg, 0.0225 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド (236 mg, 2.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (15 mL) を 70 °C で 6 時間攪拌し、標記化合物 (64 mg, 0.189 mmol, 19%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.56 (2H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.49-8.52 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.02 (1H, m).

#### 【0689】

#### 実施例 254. 6-(4-ベンジルオキシ-ベンジルオキシ)-キノリン

窒素雰囲気下、キノリン-6-オール (37 mg, 0.25 mmol)、1-ベンジルオキシ-4-クロロメチル-ベンゼン (70 mg, 0.30 mmol) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液にカリウム *tert*-ブトキシド (43 mg, 0.38 mmol) を加え、室温下 13 時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、標記化合物 (74 mg, 0.217 mmol, 86%) を淡黄色の固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.16 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38-7.46 (5H, m), 7.46-7.51 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J=8.4, 0.8 Hz), 8.74 (1H, dd, J=4.0, 1.6 Hz).

#### 【0690】

#### 実施例 255. 6-(3-フェノキシ-ベンジルスルファニル)-キノリン

窒素雰囲気下、(3-フェノキシ-フェニル)-メタノール (2.0 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、氷冷攪拌下、カリウム *tert*-ブトキシド (1.35 g, 12 mmol) を加えた後、4-メチル-ベンゼンスルホンクロリド (2.48 g, 13 mmol) を加え、室温にて 21 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、飽和食塩水 (150 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、淡黄色油状物 (3.97 g) の残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) に

て精製し、トルエン-4-スルホニックアシッド 3-フェノキシベンジルエステル (2.93 g, 8.27 mmol, 82%) を白色固体として得た。

窒素雰囲気下、製造例 228 に記載のジチオカーボニックアシッド O-エチルエステル S-キノリン-6-イルエステル (50 mg, 0.201 mmol)、トルエン-4-スルホニックアシッド 3-フェノキシベンジルエステル (110 mg, 0.313 mmol) およびメタノール (1 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、カリウム tert-ブトキシド (135 mg, 1.20 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。この反応溶液を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) にて精製し、標記化合物 (39 mg, 0.114 mmol, 57%) を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.36(2H, s), 6.85-6.90(3H, m), 7.02-7.03(1H, m), 7.07-7.11(1H, m), 7.20-7.22(1H, m), 7.27-7.34(3H, m), 7.49(1H, dd, J=8.4, 4.0 Hz), 7.69(1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.84-7.85(1H, m), 7.94(1H, d, J=8.8 Hz), 8.18-8.20(1H, m), 8.84-8.85(1H, m).

#### 【0691】

#### 実施例 256. 2-アミノ-N-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、2-アミノニコチニックアシッド (21 mg, 0.15 mmol)、製造例 255 に記載の C-(5-(4-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (36 mg, 0.15 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (86 mg, 0.195 mmol)、トリエチルアミン (0.065 mL, 0.45 mmol) のジメチルスルホキシド (1 mL) の溶液を室温下 17 時間攪拌した。この反応溶液を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動層 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いたにより精製し、標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (17.7 mg, 0.037 mmol, 24.9%) を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

#### 【0692】

#### 実施例 257. 2-アミノ(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 256 と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド (21 mg, 0.15 mmol) および製造例 257 に記載の C-(5-(2-クロロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (36 mg, 0.15 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (31.1 mg, 0.07 mmol, 43.7%) を淡褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 360(MH<sup>+</sup>)

#### 【0693】

#### 実施例 258. 6-アミノ-N-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-ニコチナミド

実施例 256 と同様の手法により、6-アミノニコチニックアシッド (21 mg, 0.15 mmol) および製造例 259 に記載の C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イル)-メチルアミン (33.5 mg, 0.15 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (26.6 mg) を淡黄色油状物として得た後、薄層 NH シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて再精製し、標記化合物 (7.8 mg, 0.023 mmol, 15.1%) を淡黄色固体として得た。

MS m/e (ESI) 344(MH<sup>+</sup>)

#### 【0694】

#### 実施例 259. ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド (5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 256 と同様の手法により、ベンゾチアゾール-6-カルボキシリックアシッド

(27.4 mg, 0.15 mmol) および製造例 259 に記載の C-(5-(2-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (33.5 mg, 0.15 mmol) から標記化合物のトリフルオロ酢酸塩 (10.7 mg, 0.021 mmol, 14.3%) を褐色油状物として得た。

MS m/e (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>)

【0695】

実施例 260. 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ-ベンジル)-ニコチナミド

窒素雰囲気下、製造例 227 で得られた 4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンズニトリル (100 mg, 0.371 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.98 mmol) を少しずつ加えた後、24 時間攪拌した。さらに、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (75 mg, 1.98 mmol) を少しずつ加えた後、50-60℃で 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に酢酸エチル (10 mL) およびメタノール (5 mL) を少しずつ加えた後、NH シリカゲル (50 mL) を加え、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3) にて淡黄色油状の残渣 (73 mg) を得た。この残渣を再度 NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3) にて精製し、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジルアミン (30 mg, 0.11 mmol, 30%) を淡黄色油状物として得た。

次に、窒素雰囲気下、2-アミノ-ニコチン酸 (16 mg, 0.116 mmol)、4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジルアミン (15 mg, 0.0549 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (55 mg, 0.124 mmol)、トリエチルアミン (0.08 mL, 0.574 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液を室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に水 (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出し、2 回水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧留去して、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミドを淡黄色油状物として得た。このものを NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ついでヘキサン: 酢酸エチル = 3:7) にて精製し、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミド (9.4 mg, 0.0239 mmol, 43.5%) を淡黄色油状物として得た。得られた 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシメトキシ-ベンジル)-ニコチナミド (7.8 mg, 0.0198 mmol) および 2 M 塩酸 (2 mL) のメタノール (3 mL) 溶液を、室温下 21 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム (600 mg, 7.14 mmol) を加えて塩基性とし、濾過、減圧留去した後、得られた残渣を薄層 NH シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 5:95) にて精製し、標記化合物 (2.0 mg, 0.0057 mmol, 29%) を白色固体として得た。

MS m/e (ESI) 350 (MH<sup>+</sup>)

【0696】

実施例 261. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例 8 と同様の手法を用いて、製造例 8 に記載のキノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび 3-クロロベンジルクロリドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 403 (MH<sup>+</sup>)

【0697】

実施例 262. キノリン-6-カルボキシリックアシッド 4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミド

実施例 8 と同様の手法を用いて、製造例 8 に記載のキノリン-6-カルボキシリックア

シッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよび3-フルオロベンジルブロミドから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>)

【0698】

実施例 263. キノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメトキシ)-ベンジルアミド

実施例 8 と同様の手法を用いて、製造例 8 に記載のキノリン-6-カルボキシリクアシッド 4-ヒドロキシベンジルアミンおよびメタンスルホンニックアシッド ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルエステルから標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>)

【0699】

実施例 264. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミド

6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.577 mmol)、製造例 231 に記載の 3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)-ベンジルアミン (112 mg, 0.635 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (306 mg, 0.693 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 mL, 0.87 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣を NH シリカゲル カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、標記化合物 (153 mg, 80.1%) を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73(3H, s), 1.78(3H, s), 4.51(2H, d, J=6.8Hz), 4.68(2H, d, J=5.6Hz), 5.48(1H, t, J=6.8Hz), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.4Hz), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.4Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

【0700】

実施例 265. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミド

実施例 264 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.577 mmol) および製造例 234 に記載の 3-(2-メチルプロペニル)-ベンジルアミン (93 mg, 0.577 mmol) から標記化合物 (150 mg, 0.475 mmol, 82.2%) を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, s), 1.90(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.46(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

【0701】

実施例 266. 6-キノリンカルボキシリクアシッド 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミド

実施例 264 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリクアシッド (100 mg, 0.577 mmol) および製造例 236 に記載の 3-シクロペンチリデンメチルベンジルアミン (108 mg, 0.577 mmol) から標記化合物 (150 mg, 0.457 mmol, 79.3%) を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65-1.79(4H, m), 2.47-2.58(4H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 6.36(1H, s), 6.54(1H, t, J=5.6Hz), 7.20-7.35(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

【0702】

実施例 267. 6-キノリンカルボキシリックアシッド (5-(2-メチルプロペニル)チオフェン-2-イルメチル)アミド

実施例 264 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (15 mg、0.083 mmol) および製造例 242 に記載の C-(5-(2-メチルプロペニル)-チオフェン-2-イル)-メチルアミン (14 mg、0.083 mmol) から標記化合物 (15 mg、0.0466 mmol、56.1%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.91(3H, s), 1.96(3H, s), 4.83(2H, d, J=5.2Hz), 6.33(1H, s), 6.62(1H, t, J=5.2Hz), 6.75(1H, d, J=3.6Hz), 6.96(1H, d, J=3.6Hz), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

【0703】

実施例 268. 6-キノリンカルボキシリックアシッド 3-イソブチルベンジルアミド

実施例 264 と同様の手法により、6-キノリンカルボキシリックアシッド (60 mg、0.356 mmol) および製造例 243 に記載の 3-イソブチルベンジルアミン (58 mg、0.356 mmol) から標記化合物 (75 mg、0.236 mmol、66.2%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.90(6H, d, J=6.8Hz), 1.87(1H, dq, J=7.6Hz, 6.8Hz), 2.48(2H, d, J=7.6Hz), 4.69(2H, d, J=6.0Hz), 6.52(1H, t, J=6.0Hz), 7.10-7.30(4H, m), 7.47(1H, dd, J=4.0, 8.0Hz), 8.05(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 8.13(1H, d, J=8.8Hz), 8.23(1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 8.32(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, dd, J=1.2, 4.0Hz).

【0704】

実施例 269. 6-アミノ-N-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

6-アミノニコチニックアシッド (35 mg、0.251 mmol)、製造例 248 に記載の C-(5-(2-シクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン (45 mg、0.251 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (133 mg、0.301 mmol) およびトリエチルアミン (0.042 mL、0.301 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下溜去し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、標記化合物 (50 mg、0.167 mmol、66.6%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.44-0.52(2H, m), 0.76-0.84(2H, m), 1.45-1.55(1H, m), 4.70(2H, d, J=5.6Hz), 4.76(2H, s), 5.53(1H, dd, J=8.8, 15.6Hz), 6.21(1H, d, J=5.6Hz), 6.49(1H, d, J=8.8Hz), 6.52(1H, d, J=15.6Hz), 6.66(1H, d, J=3.6Hz), 6.83(1H, d, J=3.6Hz), 7.88(1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.48(1H, d, J=2.4Hz).

【0705】

実施例 270. 2-アミノ-N-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イルメチル)ニコチナミド

実施例 269 と同様の手法により、2-アミノニコチニックアシッド (19 mg、0.138 mmol) および製造例 249 に記載の C-(5-(2,2-ジシクロプロピルビニル)チオフェン-2-イル)メチルアミン (30 mg、0.138 mmol) から標記化合物 (25 mg、0.0742 mmol、53.8%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.42-0.46(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 0.83-0.88(4H, m), 1.16-1.23(1H, m), 1.96-2.03(1H, m), 4.73(2H, d, J=5.6Hz), 6.27(1H, s), 6.34(3H, s), 6.58(1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 6.84(1H, d, J=3.2Hz), 6.92(1H, d, J=3.2Hz), 7.57(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.16(1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

【0706】

実施例 271. (4-tert-ブチルベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

製造例 250 に記載の 4-クロロキナゾリン (8 mg, 0.049 mmol) の 1-メチル-2-ピロリドン (0.5 mL) 溶液に、4-tert-ブチルベンジルアミン (10  $\mu$ l, 0.059 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17  $\mu$ l, 0.098 mmol) を加え、160℃にて 5 時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いたにて精製し、標記化合物 (16.5 mg, 0.041 mmol, 72%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 292.20 (MH<sup>+</sup>)

【0707】

実施例 272. (4-ベンジルオキシベンジル)-キナゾリン-4-イル-アミン

実施例 271 と同様の手法で、製造例 250 に記載の 4-クロロキナゾリン (9 mg, 0.055 mmol) および製造例 4 に記載の 4-ベンジルオキシベンジルアミン (12 mg, 0.055 mmol) から標記化合物 (9.63 mg, 0.021 mmol, 38%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 342.27 (MH<sup>+</sup>)

【0708】

実施例 273. フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (5-フェノキシチオフエン-2-イルメチル)-アミド

実施例 166 と同様の手法により、製造例 271 に記載の フロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド エチルエステル (33 mg, 0.17 mmol) からフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (31 mg) をリチウム塩として得た。

得られたフロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシリックアシッド (31 mg) のリチウム塩 (17 mg) および製造例 35 に記載の C- (5-フェノキシチオフエン-2-イル)-メチルアミン (23 mg, 0.11 mmol) から標記化合物 (28 mg, 80  $\mu$ mol, 79%) を白色固体として得た。

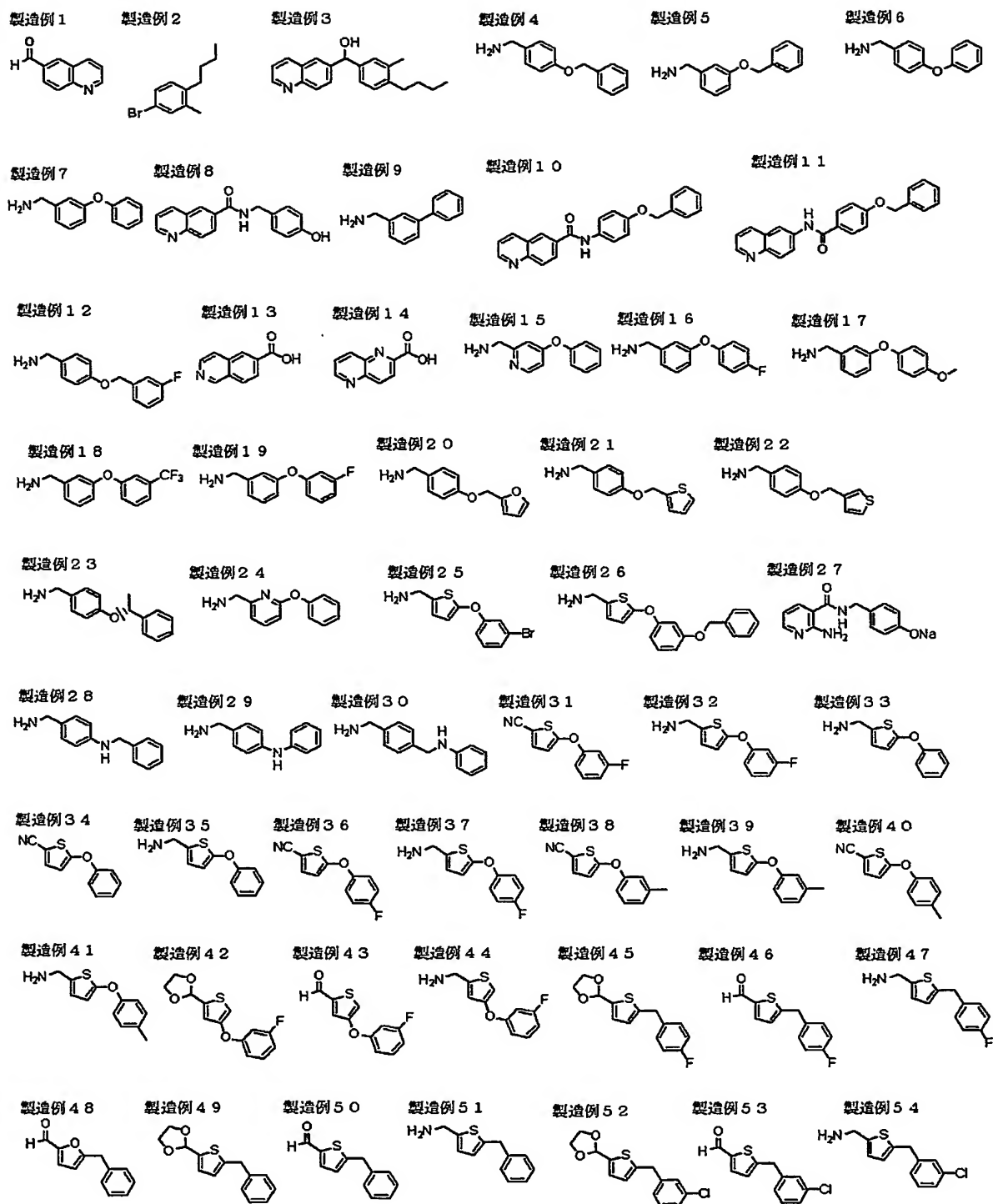
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 4.57 (2H, d, J=5.9Hz), 6.52 (1H, d, J=3.8Hz), 6.82 (1H, d, J=3.7Hz), 7.09-7.17 (4H, m), 7.39 (2H, t, J=8.4Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6Hz), 8.58 (1H, d, J=2.2Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2Hz), 9.34 (1H, t, J=6.0Hz).

【0709】

以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表 5～表 19 に示す。

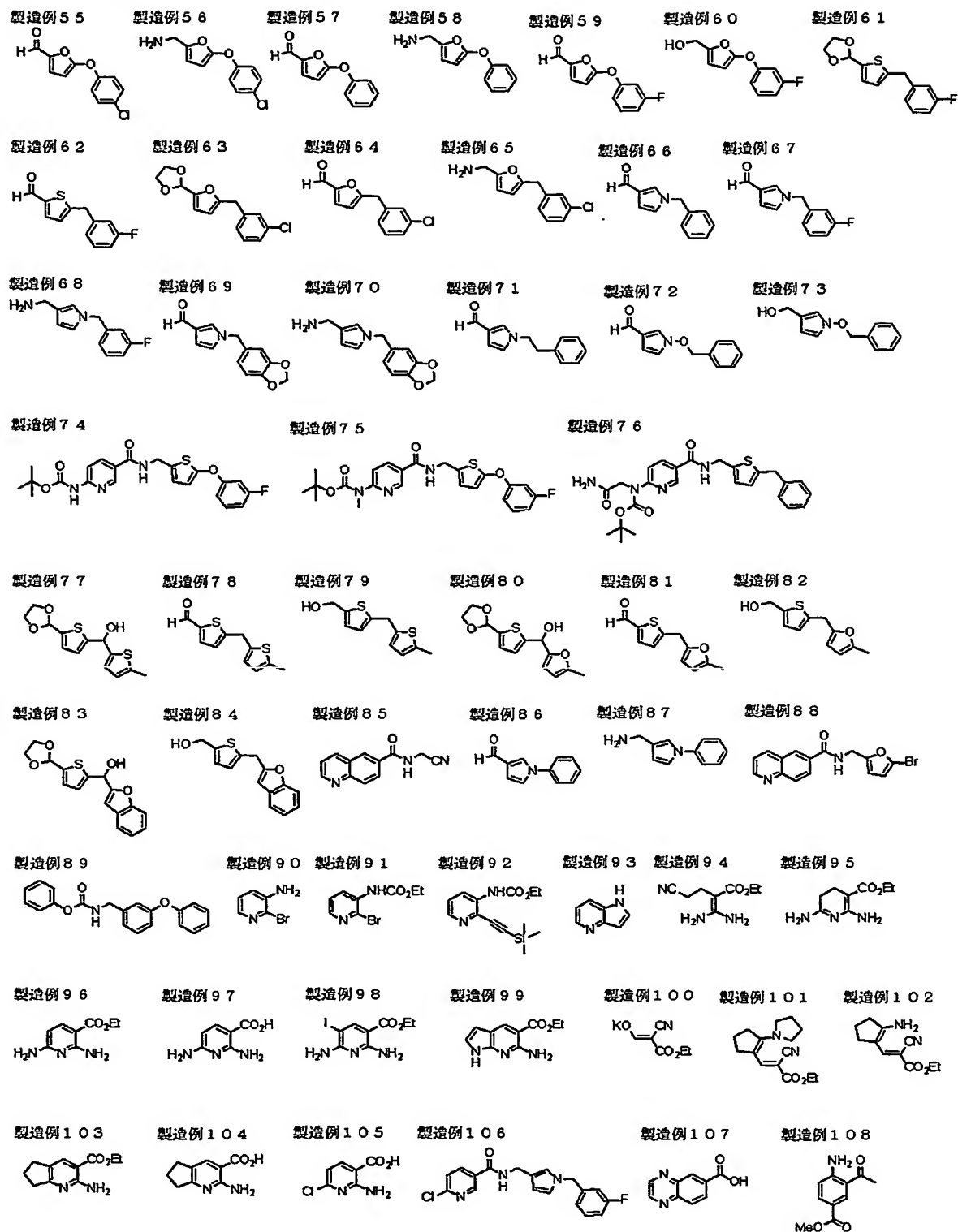
【0710】

【表 5】



【0711】

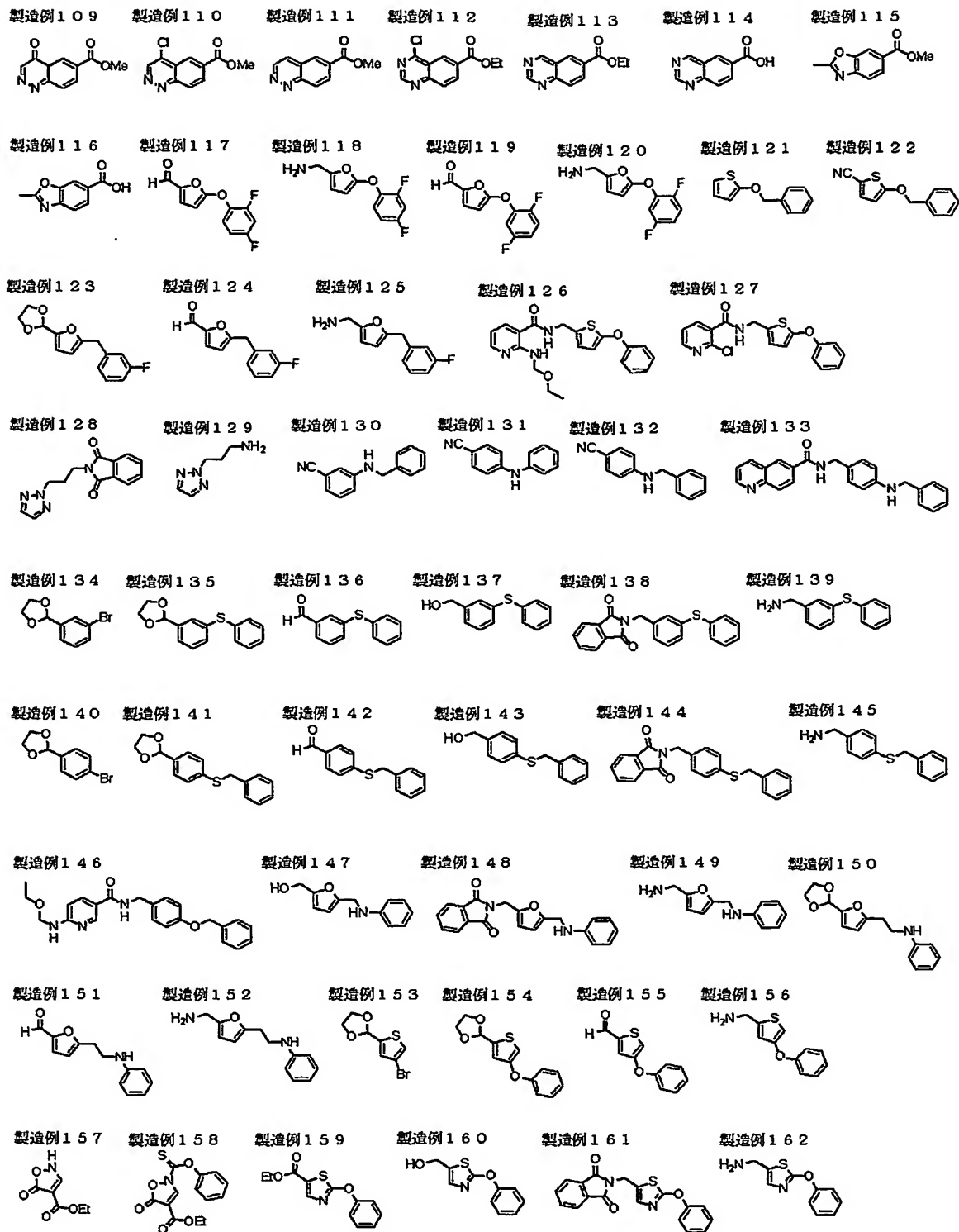
【表 6】



【0712】

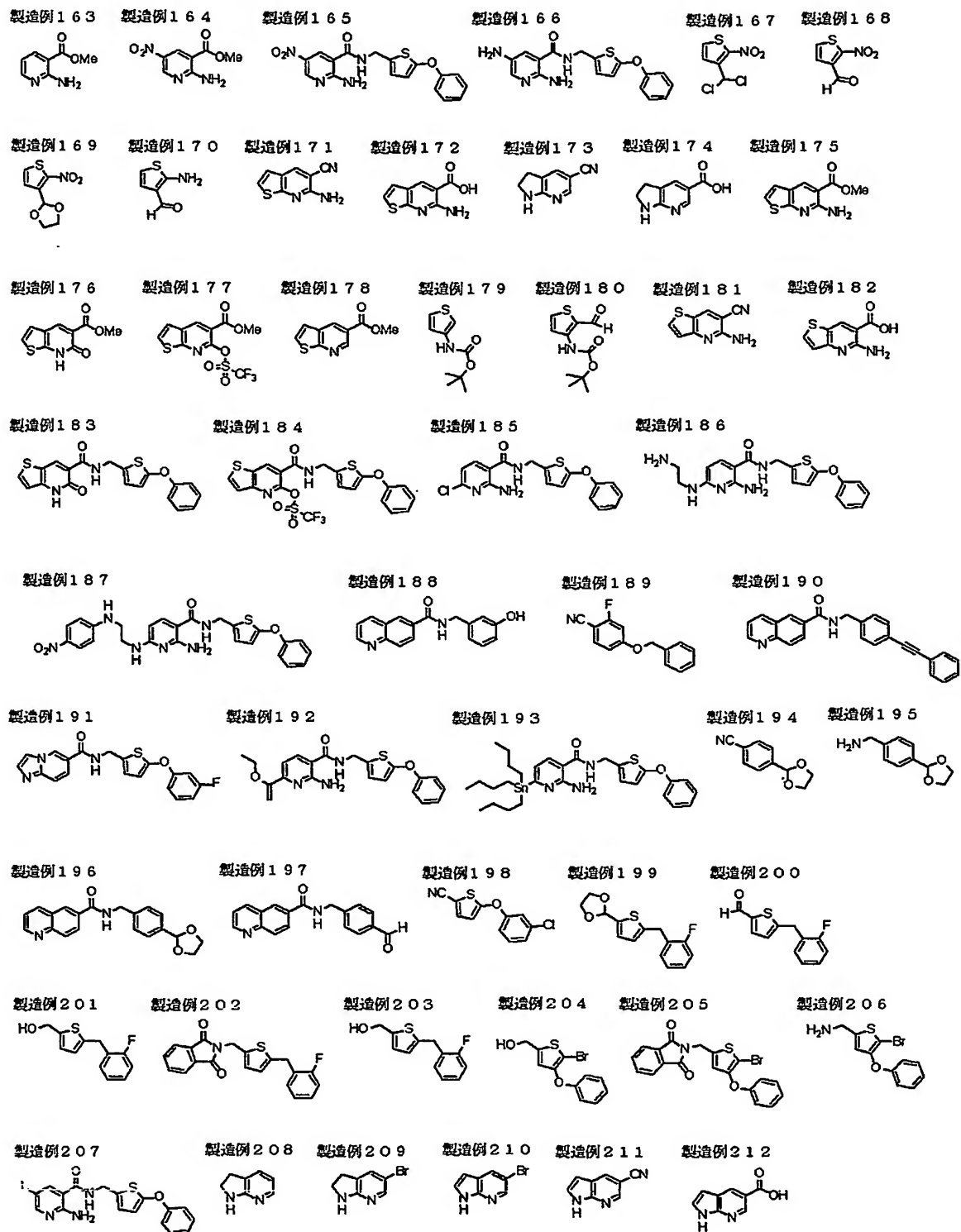


【表 7】



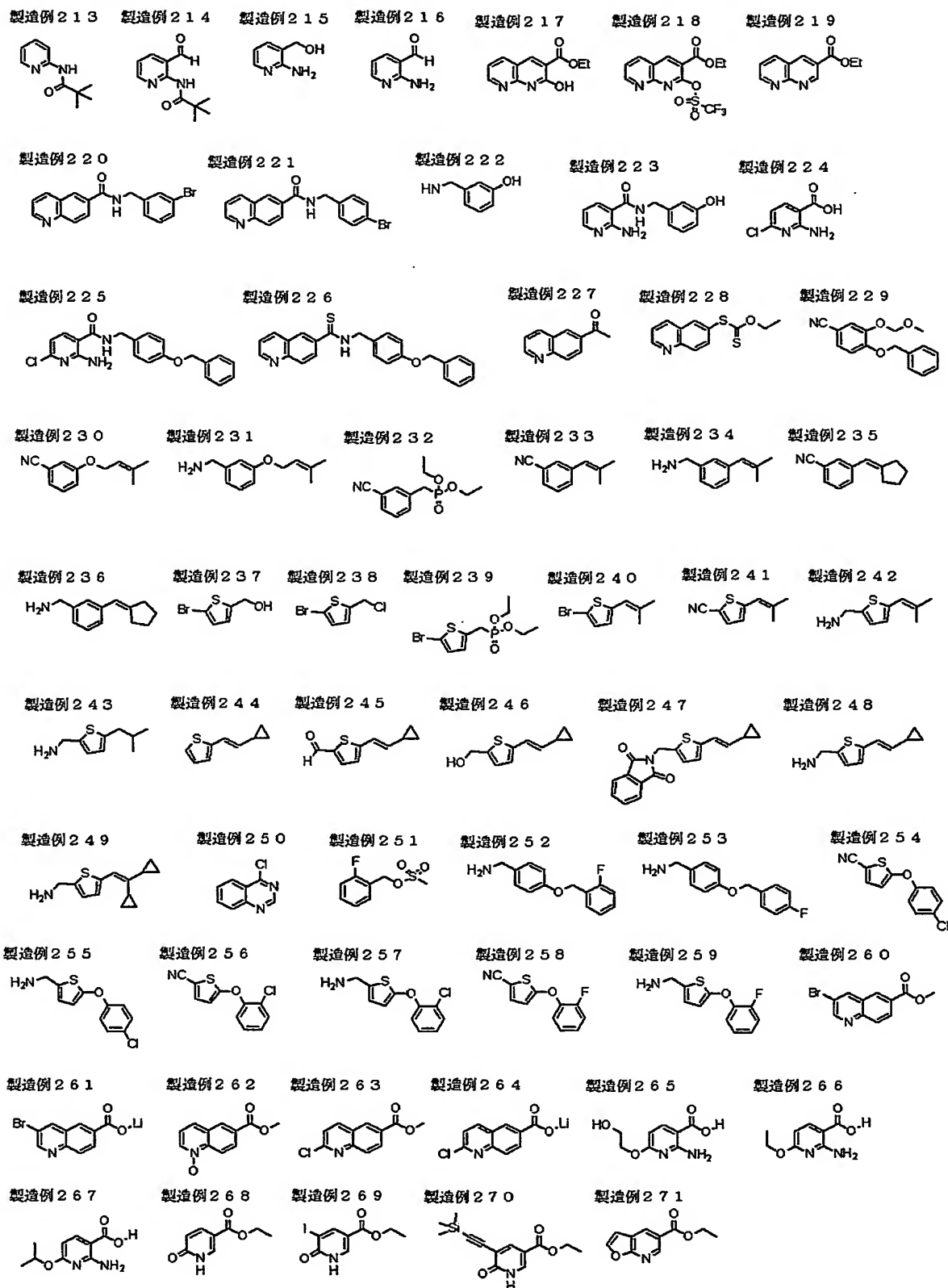
【0713】

【表 8】



【0714】

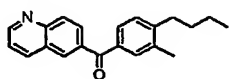
【表 9】



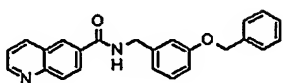
【0715】

【表 10】

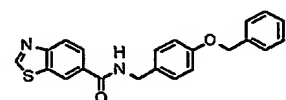
実施例 1



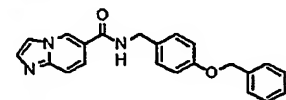
実施例 4



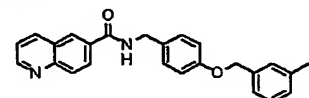
実施例 7



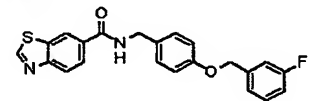
実施例 10



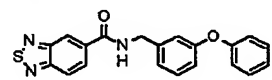
実施例 13



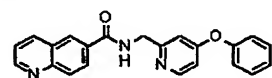
実施例 16



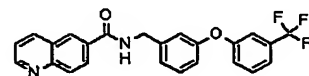
実施例 19



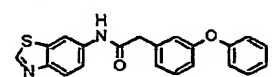
実施例 22



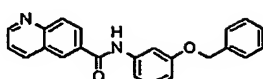
実施例 25



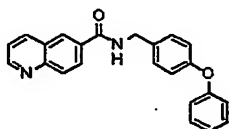
実施例 28



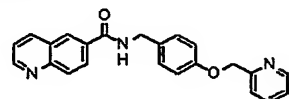
実施例 2



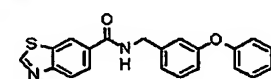
実施例 5



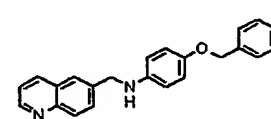
実施例 8



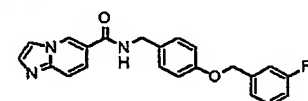
実施例 11



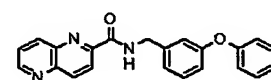
実施例 14



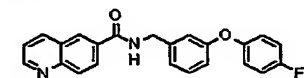
実施例 17



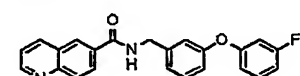
実施例 20



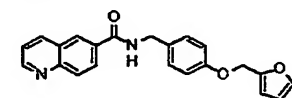
実施例 23



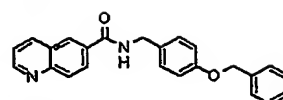
実施例 26



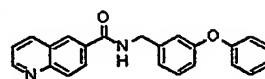
実施例 29



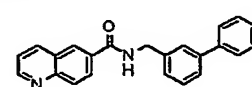
実施例 3



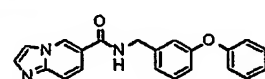
実施例 6



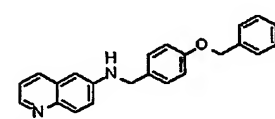
実施例 9



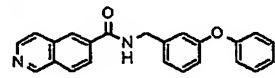
実施例 12



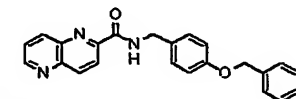
実施例 15



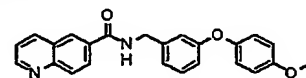
実施例 18



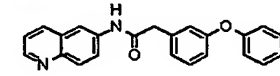
実施例 21



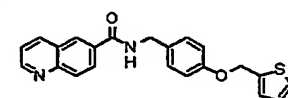
実施例 24



実施例 27



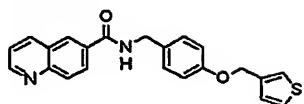
実施例 30



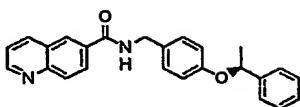
【0716】

【表 11】

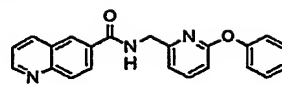
実施例 31



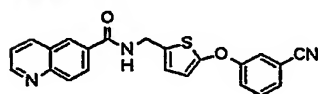
実施例 32



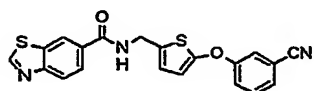
実施例 33



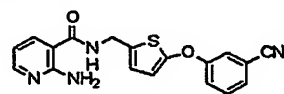
実施例 34



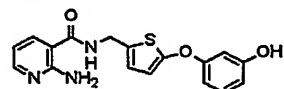
実施例 35



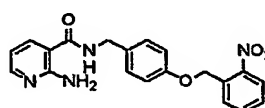
実施例 36



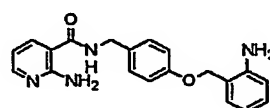
実施例 37



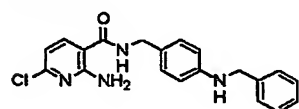
実施例 38



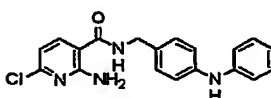
実施例 39



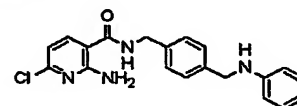
実施例 40



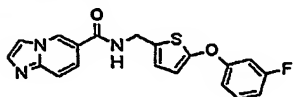
実施例 41



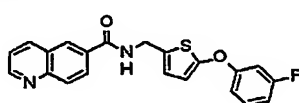
実施例 42



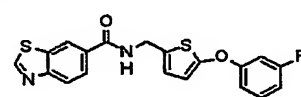
実施例 43



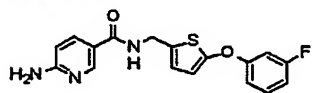
実施例 44



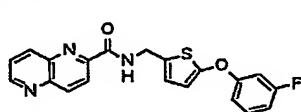
実施例 45



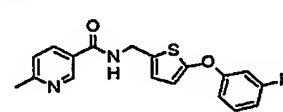
実施例 46



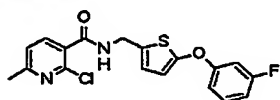
実施例 47



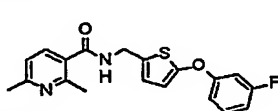
実施例 48



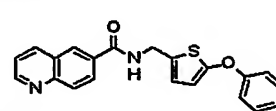
実施例 49



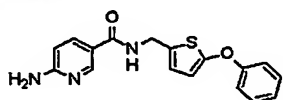
実施例 50



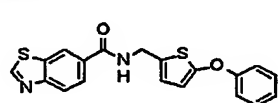
実施例 51



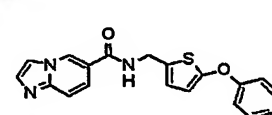
実施例 52



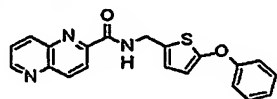
実施例 53



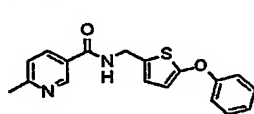
実施例 54



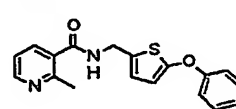
実施例 55



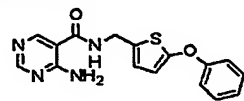
実施例 56



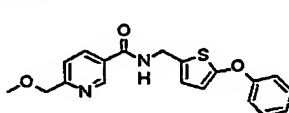
実施例 57



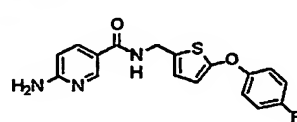
実施例 58



実施例 59



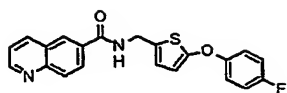
実施例 60



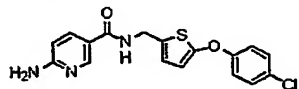
【0717】

【表 12】

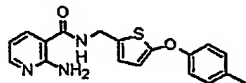
実施例 61



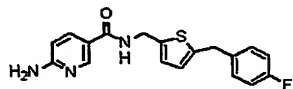
実施例 64



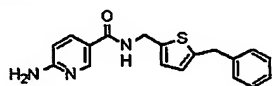
実施例 67



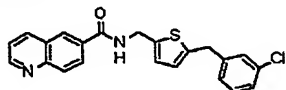
実施例 70



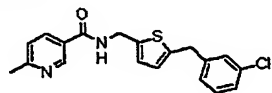
実施例 73



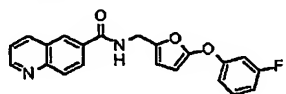
実施例 76



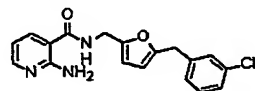
実施例 79



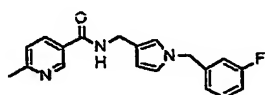
実施例 82



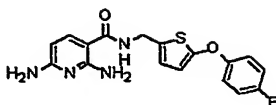
実施例 85



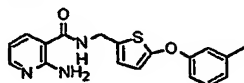
実施例 88



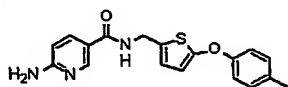
実施例 62



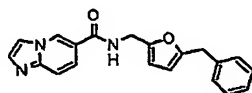
実施例 65



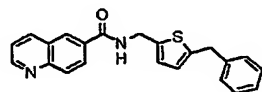
実施例 68



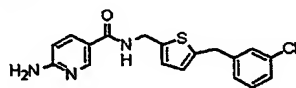
実施例 71



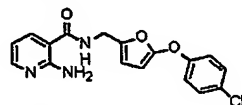
実施例 74



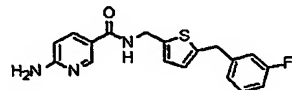
実施例 77



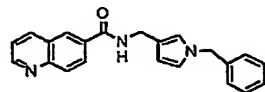
実施例 80



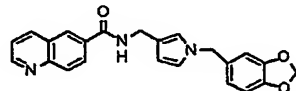
実施例 83



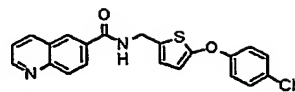
実施例 86



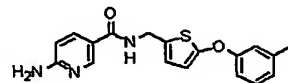
実施例 89



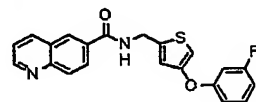
実施例 63



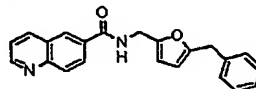
実施例 66



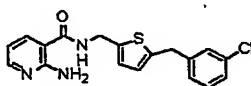
実施例 69



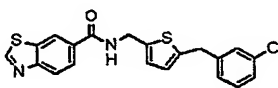
実施例 72



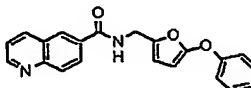
実施例 75



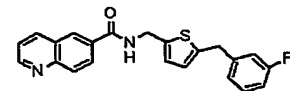
実施例 78



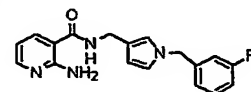
実施例 81



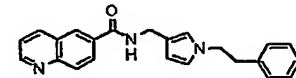
実施例 84



実施例 87



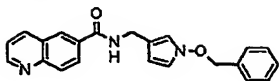
実施例 90



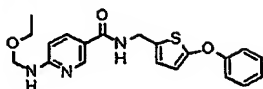
【0718】

【表 13】

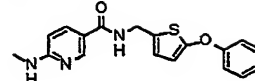
実施例 91



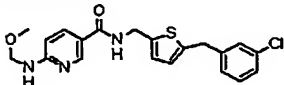
実施例 92



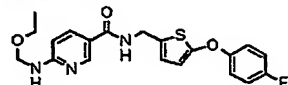
実施例 93



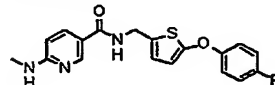
実施例 94



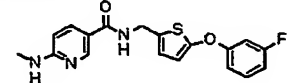
実施例 95



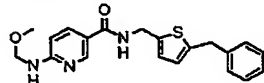
実施例 96



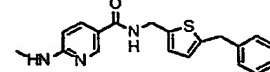
実施例 97



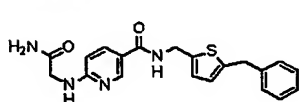
実施例 98



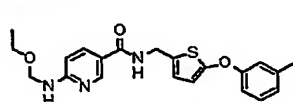
実施例 99



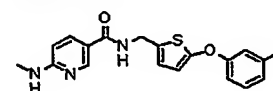
実施例 100



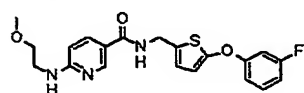
実施例 101



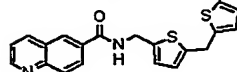
実施例 102



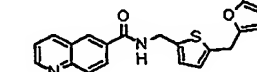
実施例 103



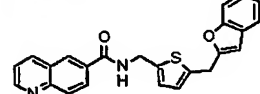
実施例 104



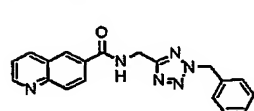
実施例 105



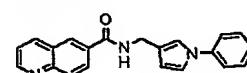
実施例 106



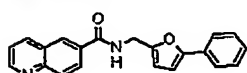
実施例 107



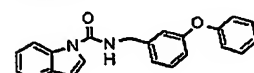
実施例 108



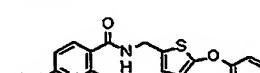
実施例 109



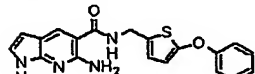
実施例 110



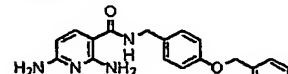
実施例 111



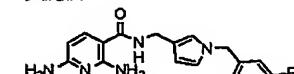
実施例 112



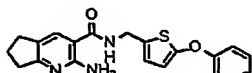
実施例 113



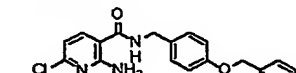
実施例 114



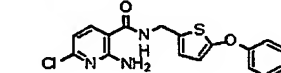
実施例 116



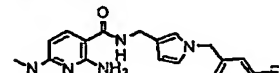
実施例 116



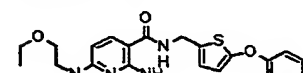
実施例 117



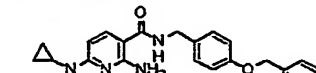
実施例 118



実施例 119



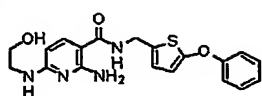
実施例 120



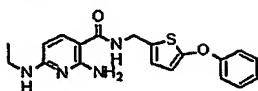
【0719】

【表 14】

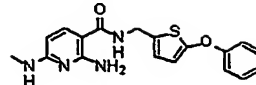
実施例 121



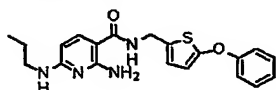
実施例 122



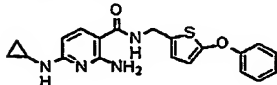
実施例 123



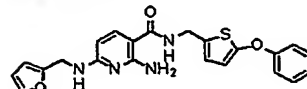
実施例 124



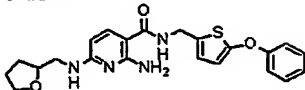
実施例 125



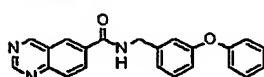
実施例 126



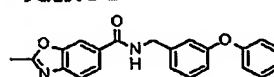
実施例 127



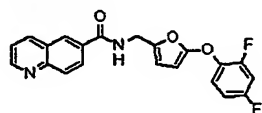
実施例 128



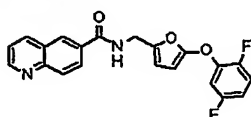
実施例 129



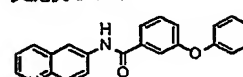
実施例 130



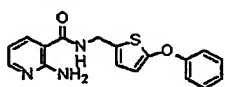
実施例 131



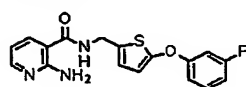
実施例 132



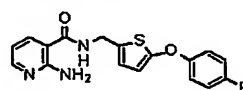
実施例 133



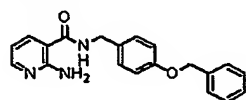
実施例 134



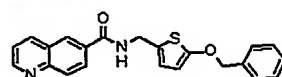
実施例 135



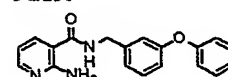
実施例 136



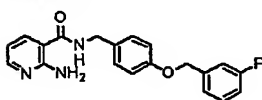
実施例 137



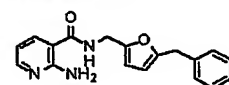
実施例 138



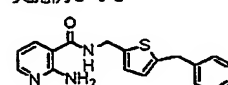
実施例 139



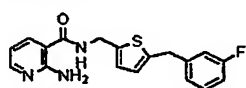
実施例 140



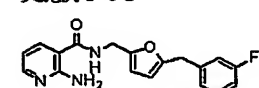
実施例 141



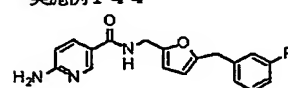
実施例 142



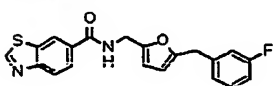
実施例 143



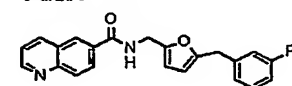
実施例 144



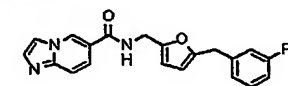
実施例 145



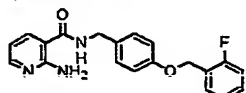
実施例 146



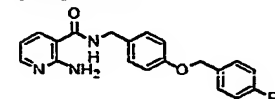
実施例 147



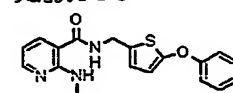
実施例 148



実施例 149



実施例 150

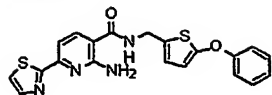


【0720】

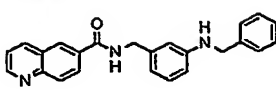


【表 15】

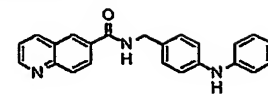
実施例 151



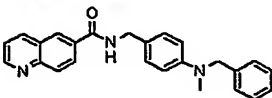
実施例 152



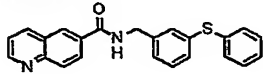
実施例 153



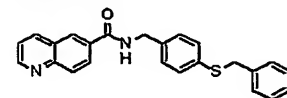
実施例 154



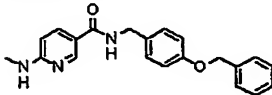
実施例 155



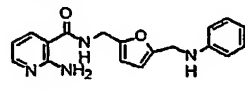
実施例 156



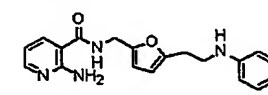
実施例 157



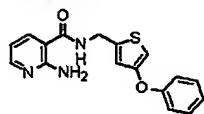
実施例 158



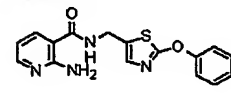
実施例 159



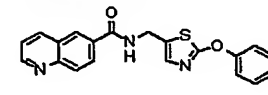
実施例 160



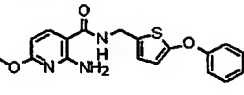
実施例 161



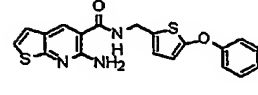
実施例 162



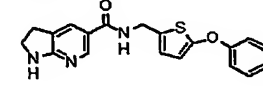
実施例 163



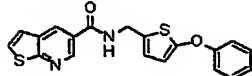
実施例 164



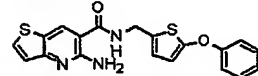
実施例 165



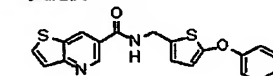
実施例 166



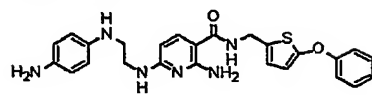
実施例 167



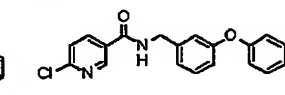
実施例 168



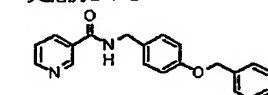
実施例 169



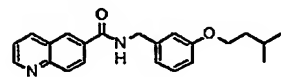
実施例 170



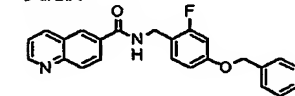
実施例 171



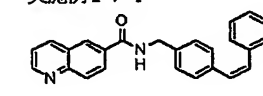
実施例 172



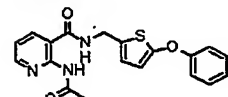
実施例 173



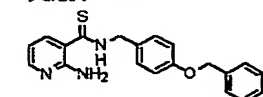
実施例 174



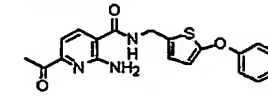
実施例 175



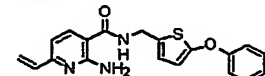
実施例 176



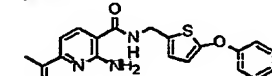
実施例 177



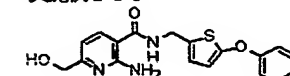
実施例 178



実施例 179



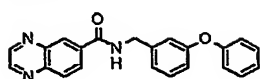
実施例 180



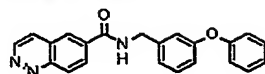
【0721】

【表 16】

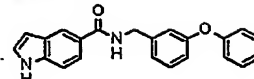
実施例 181



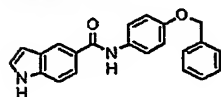
実施例 182



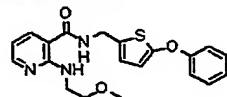
実施例 183



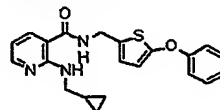
実施例 184



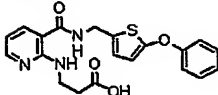
実施例 185



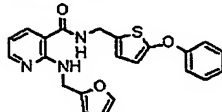
実施例 186



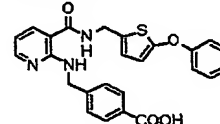
実施例 187



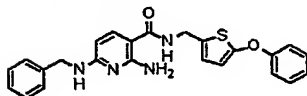
実施例 188



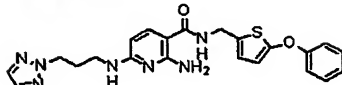
実施例 189



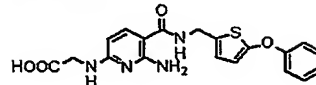
実施例 190



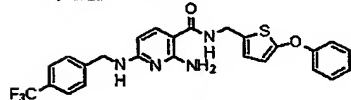
実施例 191



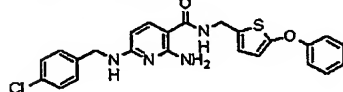
実施例 192



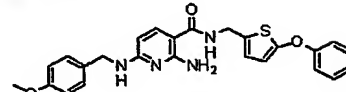
実施例 193



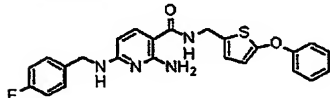
実施例 194



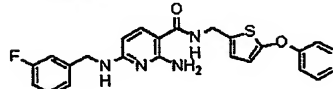
実施例 195



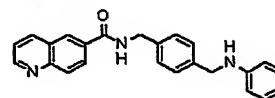
実施例 196



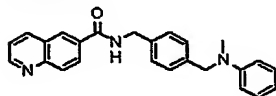
実施例 197



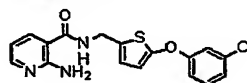
実施例 198



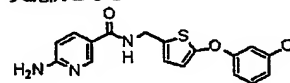
実施例 199



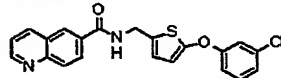
実施例 200



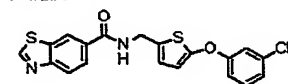
実施例 201



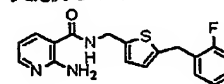
実施例 202



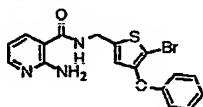
実施例 203



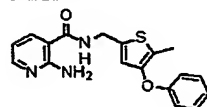
実施例 204



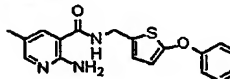
実施例 205



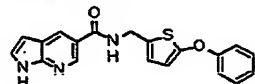
実施例 206



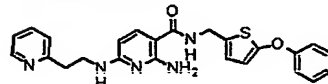
実施例 207



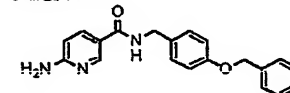
実施例 208



実施例 209



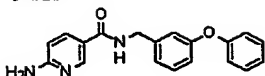
実施例 210



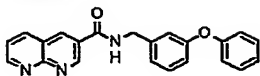
【0722】

【表 17】

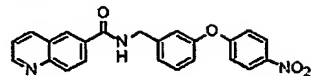
実施例 211



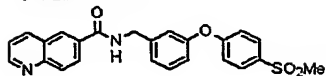
実施例 212



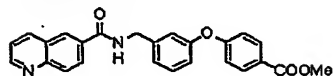
実施例 213



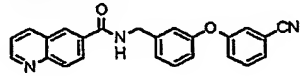
実施例 214



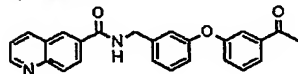
実施例 215



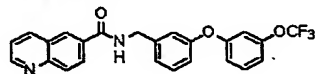
実施例 216



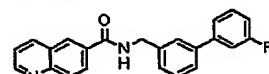
実施例 217



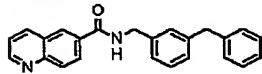
実施例 218



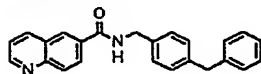
実施例 219



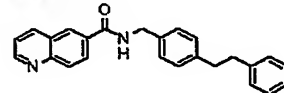
実施例 220



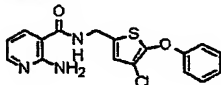
実施例 221



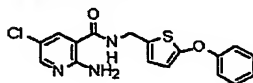
実施例 222



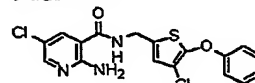
実施例 223



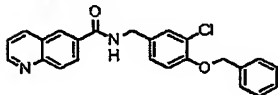
実施例 224



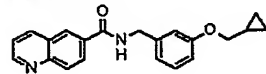
実施例 225



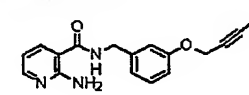
実施例 226



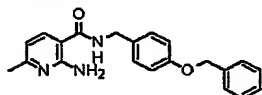
実施例 227



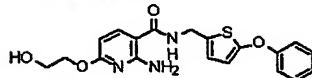
実施例 228



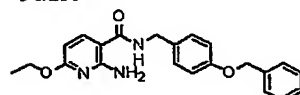
実施例 229



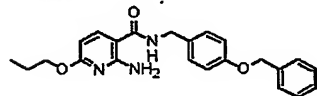
実施例 230



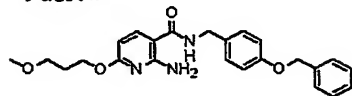
実施例 231



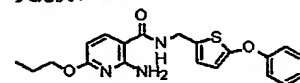
実施例 232



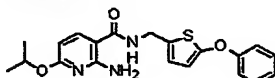
実施例 233



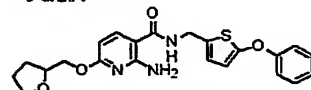
実施例 234



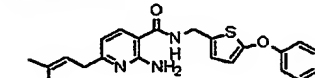
実施例 235



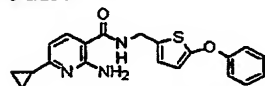
実施例 236



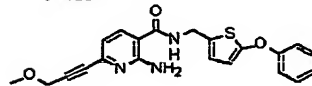
実施例 237



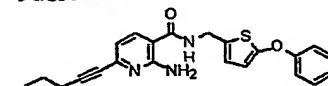
実施例 238



実施例 239



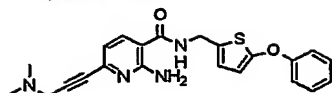
実施例 240



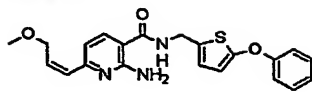
【0723】

【表 18】

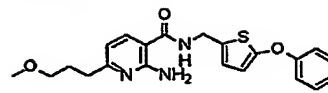
実施例 241



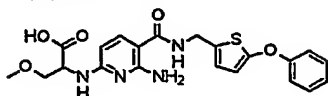
実施例 242



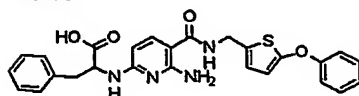
実施例 243



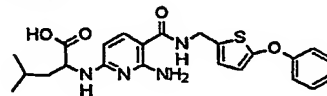
実施例 244



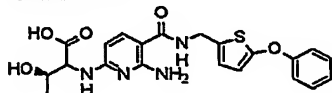
実施例 245



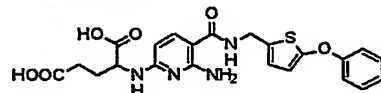
実施例 246



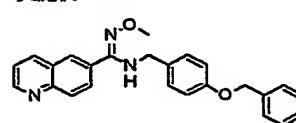
実施例 247



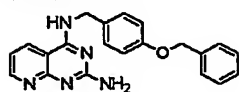
実施例 248



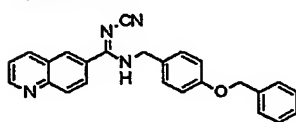
実施例 249



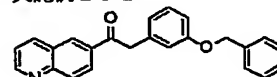
実施例 250



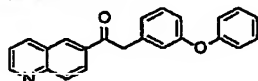
実施例 251



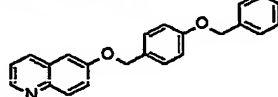
実施例 252



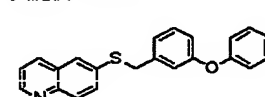
実施例 253



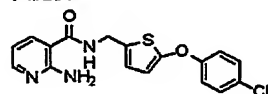
実施例 254



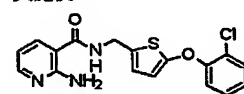
実施例 255



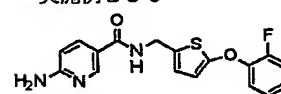
実施例 256



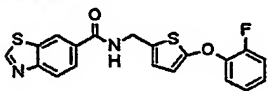
実施例 257



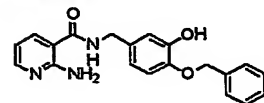
実施例 258



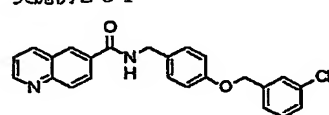
実施例 259



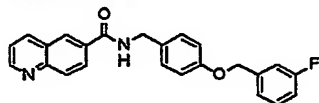
実施例 260



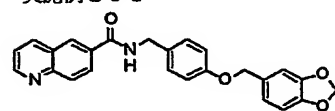
実施例 261



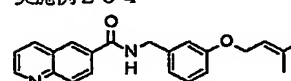
実施例 262



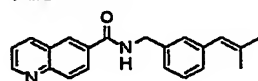
実施例 263



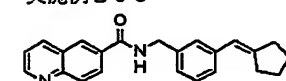
実施例 264



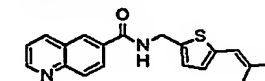
実施例 265



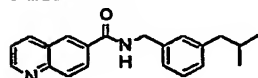
実施例 266



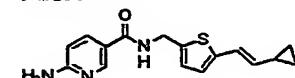
実施例 267



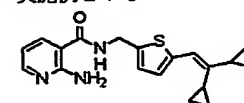
実施例 268



実施例 269



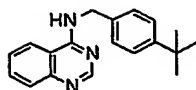
実施例 270



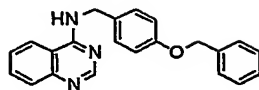
【0724】

【表 19】

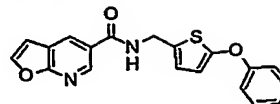
実施例 271



実施例 272



実施例 273



## 【産業上の利用可能性】

## 【0725】

本発明に係るヘテロ環化合物（I）もしくはその塩またはそれらの水和物は、1）細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症・進展・持続に対して効果を示し、さらに、2）物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防・治療剤として極めて有用である。

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

<110> エーザイ株式会社

<120> ヘテロ環化合物を含有する新規な抗真菌剤

<130> EP03EE0901

<160> 8

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 1

cccggatcct gtttcagca tgagacttgc ata

33

<210> 2

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 2

cccgcggccc cttccaattc gaaaaccttc cccagagcag cc

42

<210> 3

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 3

ggttcgaagc cgcaaaaaca gaacaacaaa tt

32

<210> 4

<211> 32  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 4

ggtctagatt gcagtttttc aagaatgcgc ca

32

<210> 5  
<211> 33  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 5

ccctctagaa ctgacggtca aatccaagct act

33

<210> 6  
<211> 32  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>

<223> an airtificially synthesized primer sequence

<400> 6

ggaagctttt ataacaacat agcggcagca ga

32

<210> 7  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 7

cccgcggccg cttgatagta agcttgcttg ggccgcatca tgtaatta

48

<210> 8  
<211> 33  
<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> an artificially synthesized primer sequence

<400> 8

cccggtacca aattaaagcc ttcgagcctc cca

33



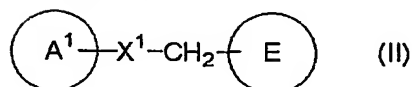
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた抗真菌剤を提供する。

【解決手段】 式

【化 1】



〔式中、 $\text{A}^1$  は置換基を有していてもよい 3-ピリジル基、置換基を有していてもよいキノリル基等を意味する； $\text{X}^1$  は式  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$  で表される基または式  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$  で表される基等を意味する；E はフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、テトラゾリル基、チアゾリル基またはピラゾリル基を意味する；ただし、 $\text{A}^1$  は置換基を 1 ないし 3 個有していてもよく、E は置換基を 1 または 2 個有する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 4 2 2 7 3

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 0 2 1 7 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 9 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号
氏 名	エーザイ株式会社